



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

Dokсорubicyna
liposomalna niepegylowana,
W rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-24/2014

Warszawa, sierpień 2014 r.

Zastosowane skróty:**AHS** – Alberta Health Services**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**ABH** – Associacao Brasileira de Hematologia**ACCP** – American College of Chest Physicians**ACN** – Anglia Cancer Network**AHS** – Alberta Health Services**AIAT** – aminotransferaza alaninowa**ASCO** – American Society of Clinical Oncology**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**ASA** – kwas acetylosalicylowy**ASH** – American Society of Hematology**AspAT** – aminotransferaza asparaginianowa**AWMF** – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften**auto-HSCT** – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych**autoSCT** – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji**AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group**BCSH, UKMF** - British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**CAE** – schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd**CAV** – schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna**CCA** – Cancer Council Australia**CCO** – Cancer Care Ontario**CCOHDSG** – Cancer Care Ontario Hematology Disease Site Group**CD** – cyklofosfamid z deksametazonem**CDT (CTD)** – cyklofosfamid, deksametazon, talidomid**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**CI** – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności**COI** – Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie**CRD** – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon**CUA** – (ang. cost–utility analysis) analiza kosztów-użyteczności**CVD** – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon**DCEP-T** – deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd**DES** – (ang. discrete event simulation) modelem zdarzeń dyskretnych**DGHM** – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**DN** – działania niepożądane**DOR** – czas trwania odpowiedzi na leczenie**DT-PACE** – deksametazon, talidomid i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd**ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group**EFTA** – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

- EMA** – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
- EMCN** – East Midlands Cancer Network
- ESMO** – European Society for Medical Oncology
- FDA** – Food and Drug Administration
- G-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
- GE** - grupa ekspertów
- GGN** – górna granica normy
- HR** – hazard względny
- HTA** – (ang. health technology assessment) ocena technologii medycznych
- HTD** – wysokie dawki terapii
- ICER** – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
- ICUR** – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
- IgA** – immunoglobulina A
- IHiT** – Instytut Hematologii i Transfuzjologii
- IMWG** – International Myeloma Working Group
- INAHTA** – International Network of Agencies for Health Technology Assessment
- Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
- KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów
- Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
- LEN+DEX** – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
- LVEF** – (ang. left ventricular ejection fraction) frakcja wyrzutowa lewej komory
- MCCN** – Merseyside and Cheshire Cancer Network
- MDS** – zespoły mielodysplastyczne
- MM** – szpiczak mnogi
- MP** – melfalan, prednizon
- MPT** – melfalan, prednizon, talidomid
- MSAG** – Medical Scientific Advisory Group
- MSAC** – Medical Services Advisory Committee
- MTM** – mięsak tkanek miękkich
- NCCHTA** – National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
- NCCN** - National Comprehensive Cancer Network
- nCR – prawie całkowita odpowiedź na leczenie
- NCCN** – National Comprehensive Cancer Network
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NHMRC** – National Health and Medical Research Council
- NICE** – National Institute for Clinical Excellence
- NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- NNH** – (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie.
- NPLD** – ang. *non-pegylated liposomal doxorubicin* - doksorubicyna liposomalna niepegylowana
- OS** – przeżycie całkowite

PAD – botezomib, doksorubicyna, deksametazon

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PBCN – Pan Birmingham Cancer Network

PBSCT – przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej

PCM – (ang. plasma cell myeloma) szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi

PD – (ang. progressive disease) progresja choroby

PFS – przeżycie bez progresji choroby,

PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa

PLC+DEX – placebo z deksametazonem

PR – (ang. partial response) częściowa odpowiedź na leczenie

PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PUO – Polska Unia Onkologii

RAD – lenalidomid, adriamycyna, deksametazon

RCD – lenalidomid, cyklofosamid, deksametazon

RCT – randomizowane badanie kliniczne

RD – lenalidomid z deksametazonem

RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne

RSS – instrument podziału ryzyka

RTG – rentgenografia

SD – (ang. stable disease) stabilizacja choroby

SIE, SIES, GITMO – Italian Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

SMC – Scottish Medicines Consortium

TD – talidomid, deksametazon

TDD – talidomid, deksametazon, pegylowana doksorubicyna lizosomalna

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTR – czas do odpowiedzi na leczenie

T-VAD – talidomid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon

UE – Unia Europejska

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

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.)

VAD – winkrystyna, antracyklina, deksametazon

VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon

VD – bortezomib z deksametazonem

VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

VM – bortezomib, melfalan

VMBCP – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon

VMP – bortezomib, melfalan, prednizon

VMPT – bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid

VRD – bortezomib, lenalidomid, deksametazon

VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon

VTD-PACE – bortezomib, talidomid, deksametazon i cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd.

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

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.

Spis treści

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | Podstawowe informacje o wniosku | 7 |
| 2. | Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. | Problem zdrowotny | 8 |
| 2.1.1. | Opis świadczeń alternatywnych | 12 |
| 2.1.2. | Liczebność populacji wnioskowanej | 14 |
| 2.2. | Interwencje wnioskowane i komparatory | 14 |
| 2.2.1. | Interwencje | 14 |
| 2.2.1.1. | Zagadnienia rejestracyjne | 14 |
| 2.2.1.2. | Wskazania zarejestrowane | 16 |
| 2.2.1.3. | Wskazania, których dotyczy wnioski | 17 |
| 2.2.1.4. | Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie | 17 |
| 2.2.1.5. | Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 17 |
| 2.2.1.6. | Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną | 19 |
| 3. | Opinie ekspertów | 24 |
| 4. | Rekomendacje kliniczne i refundacyjne | 24 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 25 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 31 |
| 5. | Analiza kliniczna | 32 |
| 5.1. | Metodologia analizy klinicznej | 32 |
| 5.2. | Wyniki analizy klinicznej | 33 |
| 5.2.1. | ICD-10: C49.9 nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, umiejscowienie nieokreślone | 33 |
| 5.2.2. | ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi | 33 |
| 5.3. | Ograniczenia analizy klinicznej | 33 |
| 5.4. | Bezpieczeństwo | 33 |
| 5.5. | Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa | 40 |
| 6. | Analiza ekonomiczna | 41 |
| 6.1. | Podsumowanie analizy ekonomicznej | 42 |
| 7. | Analiza wpływu na budżet | 42 |
| 7.1. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 42 |
| 7.2. | Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii | 43 |
| 7.3. | Oszacowanie wielkości kosztów | 43 |
| 7.4. | Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 43 |
| 7.5. | Ograniczenia i wnioski | 43 |
| 8. | Podsumowanie | 44 |
| 8.1. | Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 44 |
| 9. | Piśmiennictwo | 48 |
| 9.1. | Strategia wyszukiwania informacji | 55 |
| 9.2. | Diagram selekcji badań | 56 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

08-07-2014

MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogi) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana

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

- ICD: 10 C49.9: Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone
- ICD: 10 C90.0: Nowotwór złośliwy: szpiczak mnogi

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogi).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 7 lipca 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu. W 18.07.2014 otrzymano odpowiedź od NFZ.

2.1. Problem zdrowotny

C90.0 – szpiczak mnogi

Wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, do kodu C90 zalicza się **szpiczaka mnogiego** (ang. multiple myeloma/plasma cell myeloma, łac. myeloma plasmocytocum, myeloma multiplex) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ang. malignant plasma cell neoplasms). W obrębie tego kodu wyróżnia się następujące podkody:

C90.0 szpiczak mnogi (choroba Kahlera, mielomatoza, szpiczak plazmocytowy, plazmocytoma szpiczkowa) - wskazanie będące przedmiotem zlecenia

C90.1 białaczka plazmocytowa

C90.2 plazmocytoma pozaszpiczkowa

C90.3 plasmacytoma odosobniona (zlokalizowany złośliwy guz plazmocytowy, plazmocytoma inaczej nieokreślona, szpiczak odosobniony) (WHO ICD-10)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Szpiczak mnogi, inaczej plazmocytowy (MM) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpiczkowo, w tym w tkankach miękkich.

Pojawienie się szpiczaka jest następstwem powstania mutacji somatycznej w jednej z komórek należących do końcowych stadiów rozwoju limfocytów B. Przebieg choroby jest wieloetapowy. Na początku dochodzi do unieśmiertelnienia komórki B, najprawdopodobniej pamięci odpornościowej. Czas, jaki upływa od tego zdarzenia do wystąpienia jawnych objawów choroby, bywa długi i może wynosić nawet 20–30 lat. Na podstawie obecności bądź nieobecności swoistych zaburzeń cytogenetycznych wyróżnia się postać hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną, które różnią się przebiegiem klinicznym i wrażliwością na chemioterapię

Objawy kliniczne szpiczaka są konsekwencją naciekania szpiku kostnego przez patologiczne plazmocyty, a także produkcji przez te komórki białka M oraz uwalniania cytokin stymulujących destrukcję kostną. Można wyróżnić kilka wariantów różniących się obrazem klinicznym, postępowaniem terapeutycznym i rokowaniem: bezobjawowy (tłący się) PCM; objawowy PCM kostny odosobniony guz plazmocytowy; pozakostny odosobniony guz plazmocytowy; białaczka plazmocytowa. (PUO 2011) (PUO 2013)

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi, w tym 10–15% nowotworów hematologicznych. Zachorowalność w Europie wynosi 4–6/100 000 przypadków rocznie. Choroba występuje głównie u osób w starszym wieku; mediana wieku rozpoznania wynosi 65–70 lat. Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia PCM jest około 1,5-krotnie większe u mężczyzn. Większość rozpoznawanych przypadków PCM to postać objawowa i układowa, natomiast odosobnione guzy typu plasmocytoma kostny i pozakostny występują u 3–5% chorych. Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tłący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje.

(PUO 2013)

Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie. Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmacytów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się MGUS. Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych).

Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i — szczególnie — wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogeny obraz choroby u poszczególnych pacjentów. (PUO 2013)

Obraz kliniczny

Klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM są bóle kostne, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgosłupa. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań PCM w bardzo zaawansowanym stadium.

Objawy w pełni rozwiniętej choroby obejmuje angielski akronim CRAB (C (calcium) — hiperkalcemia, R (renal failure) — niewydolność nerek, A (anemia) — anemia, B (bones lesions) — zmiany kostne).

Stopnie zaawansowania klinicznego choroby określone się w skali Durie/Salmon (od 2006 roku uwzględniają również wyniki obrazowania radiologicznego m.in. za pomocą rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej):

I stopień – mała masa nowotworu (wszystkie następujące parametry: stężenie Hb > 10 g/dl, białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, wapnia w surowicy ≤ 5,5 mg/dl, dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg/dl i monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g, bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne),

II stopień – średnia masa nowotworu (parametry nieodpowiadające stadium I i III),

III stopień – duża masa nowotworu (obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: stężenie Hb < 8,5 g/dl, białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, wapnia w surowicy > 5,5 mg/dl, dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/dl, monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g, liczne zmiany osteolityczne)

Dodatkowo, określa się wydolność nerek: A – stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl, B – stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl. (PUO 2011)

Diagnostyka

Diagnoza powinna być postawiona m.in. na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji oraz badań cytogenetycznych i cytofluorymetrycznych, proteinogramu i badań w kierunku białka monoklonalnego krwi i moczu, obrazu krwi obwodowej oraz badań radiologicznych kości. (PUO 2011)

Cel leczenia i leczenie

Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

W postaciach bezobjawowych lub tzw. tłących możliwe jest opóźnienie leczenia o około 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W postaciach objawowych leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania.

Pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, o ile to możliwe, należy kierować do badań klinicznych nad nowymi lekami, a chorych ze standardowym ryzykiem oraz osoby ze szpiczakiem pełnoobjawowym w zależności od wieku kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT (ang. auto-peripheral blood stem cell transplantation) lub do leczenia skojarzoną chemioterapią zawierającą m.in.: melfalan, talidomid i bortezomib.

Od wielu lat postępowaniem standardowym u chorych poniżej 70. roku życia są duże dawki melfalanu wspomaganą auto-PBSCT. Wykonuje się również allo-SCT (ang. allogenic stem cell transplantation) – jej główną zaletą jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi”. Jednak procedura ta nadal wiąże się z dużą śmiertelnością, wynoszącą 15–30%. Z tego względu przeszczepienie to jest zarezerwowane dla młodszych chorych posiadających dawcę rodzinnego lub dawcę niespokrewnionego identycznego w 10/10 antygenów HLA. Coraz większym uznaniem cieszy się procedura przeszczepiania z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności wykonywana po PBSCT.

Udowodniono większą skuteczność leczenia według schematów zawierających talidomid, lenalidomid czy bortezomib w porównaniu z powszechnie stosowanym przed kilku laty schematem VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) czy leczeniem samym deksametazonem. Schematy oparte na lenalidomidzie wykorzystuje się przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych, a na bortezomibie i talidomidzie w Europie. Po uzyskaniu remisji całkowitej lub bardzo dobrej częściowej młodszych chorych kwalifikuje się do chemioterapii wysokodawkowanej i PBSCT, a u chorych starszych można rozważyć leczenie podtrzymujące.

Jeżeli choroba ulega progresji po 2 cyklach standardowego leczenia indukcyjnego, jest to wystarczający powód, aby przerwać dotychczasowe leczenie.

W nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim stosuje się schematy 2-lekowe, m.in.: u pacjentów z nawrotem o przebiegu indolentnym oraz starszych ze względu na kumulację toksyczności:

- talidomid + deksametazon,
- bortezomib + deksametazon,

lenalidomid + deksametazon,

- bortezomib + pegylowana postać doksorubicyny,
- bendamustyna w monoterapii lub w kombinacjach z deksametazonem oraz lenalidomidem.

Schematy 3- i 4-lekowe stosuje się u pacjentów młodszych, u których nawrót następuje szybko:

- VTD (bortezomib, talidomid, prednizon),
- VMPT (bortezomib, malfalan, prednizon, talidomid),
- VMDT (bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid),
- RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon),
- PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) [PGSz 2012, Jurczyszyn 2010].

Obok terapii podstawowej stosuje się także leczenie wspomagające m.in.: zapobiegające niewydolności nerek, osteolizie, zakażeniom, leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego, hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia, niedokrwistości, bólu oraz profilaktykę przeciwzakrzepową.

(PUO 2011)

C49.9 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, umiejscowienie nieokreślone

Grupa C49 wg klasyfikacji ICD-10 uwzględnia nowotwory złośliwe tkanek miękkich wywodzących się z tkanki łącznej, z uwzględnieniem nowotworów złośliwych: naczyń krwionośnych; kaletki; tkanki chrzęstnej; powięzi; tkanki tłuszczowej; więzadła, z wyjątkiem macicy; naczyń limfatycznych; mięśni; mazi stawowej; ścięgien.

Nie odnaleziono odrębnych informacji odnoszących się bezpośrednio do nowotworów złośliwych tkanki łącznej o nieokreślonym umiejscowieniu.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsa tkanki miękkiej, MTM) wywodzące się z tkanki mezenchymatycznej występują w populacji rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. Są także wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym, ze względu na fakt występowania wielu histologicznych podtypów MTM.

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, niezróżnicowanych do wysoko-dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej. (CMKP 2011)

Klasyfikacja

Nowotwory tkanek miękkich to bardzo różnorodna grupa. Ze względu na rodzaj tkanki, z której się wywodzą, nowotwory te podzielić można na następujące kategorie: tłuszczakomięsaki (guzy tłuszczowe); fibroblastyczne (włókniamięsaki); włókniamięsaki histiocytarne; mięsaki gładko komórkowe; mięsaki okołonaczyniowe (perycytarne); mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe; mięsaki z naczyń krwionośnych; chrzęstniakomięsaki; mięsaki bliżej nie określone.

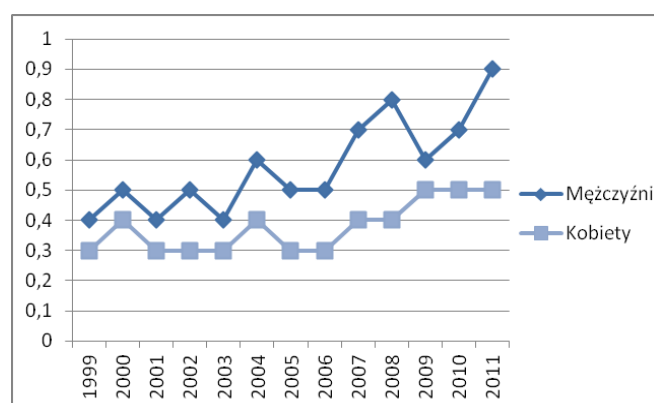
Każda z kategorii dzieli się na podtypy (ponad 100), wśród których wyróżniono ok. 30 rodzajów nowotworów o charakterze złośliwym, tj. MTM. (WHO 2002, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>) [<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49>]

Epidemiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000 — < 1000 rocznie). Większość MTM występuje sporadycznie. (PUO 2011)

Liczba zgonów jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. W 2010 roku odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1,35/100 000, natomiast wskaźnik zgonów na 100 000 mieszkańców w tym samym roku wyniósł 0,6.

Zachorowania i zgony w rozpoznaniu C49 występują nieznacznie częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet.



Rysunek 3. Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości nowotworów złośliwych tkanek miękkich jest nieznana. W rzadkich przypadkach zauważono wpływ czynników genetycznych i środowiskowych, napromieniowania, infekcji wirusologicznych lub spadku odporności immunologicznej na rozwój choroby. Większe ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny - zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny). (PUO 2011)

Obraz kliniczny

Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne

bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególną uwagę powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub też „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. MTM jamy otrzewnej stanowią 20% wszystkich MTM, natomiast okolicy zaotrzewnowej – ok. 15% wszystkich przypadków. Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływowa, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa. (PUO 2011)

Diagnostyka

Diagnostykę należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu. Najczęstszym objawem MTM jest niebolesny guz. Niezbędnym elementem diagnostycznym w MTM jest biopsja guza umożliwiająca postawienie rozpoznania histopatologicznego. Konieczne jest także określenie stopnia zaawansowania klinicznego, który stanowi kombinację najistotniejszych czynników prognostycznych: stopnia złośliwości histologicznej (G), wielkości i lokalizacji guza (T) oraz obecności przerzutów (M). (PUO 2011)

Leczenie i cele leczenia

W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Radioterapia w skojarzeniu z chirurgią jest obecnie standardowym postępowaniem w leczeniu MTM. Wyjątek stanowią MTM o niskiej złośliwości (G1) i wielkości poniżej 5 cm. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki. Współczesne agresywne skojarzone leczenie wielospecjalistyczne, prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, połączone ze stosowaniem technik rekonstrukcyjnych i leczeniem rehabilitacyjnym, pozwala w większości MTM o lokalizacjach kończynowych na oszczędzenie kończyny oraz osiągnięcie ponad 70% przeżyć 5-letnich. (CMKP 2011)

Przebieg naturalny i rokowanie

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują: stopień złośliwości histologicznej (*grading*; G); wielkość guza pierwotnego; położenie guza (pod- lub nadpowięziowo); obecność przerzutów; stan marginesu chirurgicznego; wystąpienie wznowy.

Ocena zaawansowania jest niezbędna dla oceny rokowania indywidualnego chorego, a także wyboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku takich rzadkich nowotworów jak MTM. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena histologiczna materiału biopsyjnego. (Ruka 2010)

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

ICD-10: C90.0

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej stwierdzają, że w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego niekwalifikujących do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej najczęściej zaleca się stosowane schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Istnieje także możliwość stosowania klasycznych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, etopozyd i inne). W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się głównie stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana zalecana jest w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy w schemat dwulekowym z bortezomibem.


W Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego refundowane są następujące substancje czynne mogące stanowić potencjalne komparatory dla wnioskowanej doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cispłaty, cyklofosfamid, cisplatyna, cytarabina, dacarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna lizosomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa 2b, melfalan, winkrystyna, bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksafor, lenalidomid i bortezomib.

ICD-10:C49.9

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej (w zależności od typu histologicznego) obejmuje stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamid, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabectedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Szczegóły opinii eksperckich przedstawiają poniższe table.

Tabela 1. technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu

| Ekspert | Stanowisko |
|---|--|
| ICD 10: C 49.9 nowotwór złośliwy: tkanka łączna i inne tkanki miękkie, umiejscowienie nieokreślone | |
| Prof. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej | Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje stosowanie – w zależności od histologicznego typu – doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamid, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabectedyny w skojarzeniu lub pojedynczo. Obecne wytyczne postępowania nie zalecają stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej zamiast doksorubicyny w postaci konwencjonalnej w przedmiotowym wskazaniu. |
|  | Standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabectedyna i pazopanib |

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej:

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C90.0 .

| Wskazanie | Technologie refundowane w ramach chemioterapii | Technologie refundowane w ramach programów lekowych |
|--|---|---|
| C90.0: szpiczak mnogi | Bleomycyn Sulphate, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Doxorubicinum liposomanum pegylatum, Epirubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Interferonum alfa-2b, Melphalanum, Vincristinum, Bendamustinum hydrochloridum (w drugiej i następnym liniach leczenia), Plerixaforum | Lenalidomidum, Bortezomib |
| <i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych | | |

Tabela 3. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C49.9.

| Wskazanie | Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach |
|---|--|
| C49.9: nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką, umiejscowienie nieokreślone | Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Gemcytabinum, Idarubicin, Ifosfamidum, Irinotecanum, Methotrexatum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Thiotepum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum, Temozolomidum |
| Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych | |

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie: 1 306 przypadków szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (brak odrębnych danych dla rozpoznania C90.0) oraz 636 przypadków nowotworu złośliwego: tkanki łącznej i tkanki miękkiej nieokreślonego (brak wyodrębnionych danych dla rozpoznania C49.9).

Tabela 4. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznania – ICD-10: C90 (populacja szersza niż w zleceniu).

| Rok | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| LZ | 893 | 969 | 1006 | 1122 | 1205 | 1135 | 1120 | 1118 | 1132 | 1247 | 1306 | 1304 | 1335 | 1367 |

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 21.07.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

Tabela 5. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznania – ICD-10: C49 (populacja szersza niż w zleceniu)

| Rok | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| LZ | 554 | 475 | 537 | 580 | 564 | 577 | 629 | 645 | 589 | 687 | 636 | 650 | 659 | 668 |

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 21.07.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01

Postać farmaceutyczna: proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji)

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

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

Dawkowanie i długość trwania terapii: Jako że stosowanie doksorubicyny liposomalnej w chłoniakach niezłośliwych jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi, dawkowanie leku w tym wskazaniu nie jest określone Charakterystyką Produktu Leczniczego. W leczeniu raka piersi zalecana dawka początkowa wynosi 60-75 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m²). Lek – po rekonstytucji i rozcieńczeniu – jest podawany w infuzji dożylniej przez 1 godzinę.

Myocet jest dostępny w zestawie 3 fiolek: Myocet chlorowodorek doksorubicyny, Myocet liposomy i Myocet bufor. Rekonstytucja chlorowodoru doksorubicyny odbywa się poprzez jego rozpuszczenie w 20 ml 0.9% NaCl do wstrzykiwań, a następnie podgrzewanie w łaźni wodnej lub na suchym bloku grzejnym przed

dodaniem liposomów oraz buforu. Odtworzona postać produktu Myocet zawiera 50 mg chlorowodoru doksorubicyny/25 ml koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji (2 mg/ml).

Mechanizm działania: Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę in vitro. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, fosfatydylocholina, cholesterol, kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań, węglan sodu).

Interakcje: Nie przeprowadzono specyficznych badań zgodności produktu Myocet z innymi lekami. Prawdopodobne są interakcje produktu Myocet z substancjami, które powodują interakcje z konwencjonalną doksorubicyną. Stężenie doksorubicyny i jej metabolitu - doksorubicynolu - w osoczu może ulec zwiększeniu w przypadku podawania doksorubicyny z cyklosporyną, werapamilem, paklitakselem lub innymi lekami, które są inhibitorami glikoproteiny P. Interakcje z doksorubicyną odnotowano także w przypadku jednoczesnego stosowania streptozocyny, fenobarbitalu, fenytoiny i warfaryny. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania produktu Myocet na inne substancje. Niemniej jednak, doksorubicyna może potęgować toksyczność innych środków przeciwnowotworowych. Jednoczesne podawanie innych leków o znanym działaniu kardiotoksycznym lub leków o działaniu nasercowym (np. antagonistów wapnia) może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności. Jednoczesne podawanie innych leków w liposomach lub kompleksach z lipidami, lub dożylnych emulsji tłuszczowych może zmienić charakterystykę farmakokinetyczną produktu Myocet.

[ChPL Myocet]

Tabela 6. Kraje, w których lek Myocet jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/doxorubicin.html> (dostęp 21.07.2014 r.))

| Kraj | Nazwa handlowa |
|---|----------------|
| Cephalon, Czech Republic; Cephalon, Germany; Cephalon, Finland; Cephalon, United Kingdom; Cephalon, Hungary; Cephalon, Ireland; Cephalon, Iceland; Cephalon, Italy; Cephalon, Luxembourg; Cephalon, Norway; Cephalon, Sweden; Cephalon, Slovakia; Cephalon Europe, Lithuania; Cephalon Pharma, Denmark; Elan, Netherlands; Elan Pharma, Latvia; Wyeth, Greece; Zeneus, Austria; Zeneus, Belgium | Myocet |

Tabela 7. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Myocet.

| Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania, kod EAN | Grupa limitowa | Refundowane wskazanie / nowotwory |
|--|--|---|
| Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559 | 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | Załączniki: C.21.a.; C.21.b. <u>C21a:</u> 1. Nowotwory piersi zakwalif kowane do kodów ICD10: C50, C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9 <u>C.21.b</u> 2. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie przedsionków, arytmia komorowa, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$; z uwzględnieniem przeciwwskazań: objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%, przebyty zawał serca < 6 tygodni, udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalif kowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10: C81 CHOROBA HODGKINA, C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY), C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE, C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T, C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH. |
| <i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych | | |

Tabela 8. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | UCZ | CHB | WLF | PO | WDŚ |
|--|---|---------------|------|--------|--------|-----------|------|
| Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | | | | | | | |
| Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg | zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów) | 5909990213559 | 4212 | 4422,6 | 4422,6 | bezpłatne | 0 zł |
| UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy Zródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych | | | | | | | |

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, zawierający doksorubicynę liposomalną pegylowaną, zarejestrowany w następujących wskazaniach:

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

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

(ChPL Caelyx)

Tabela 9. Warunki refundacji produktu leczniczego Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) : lek dostępny w ramach chemioterapii.

| Subst. czyn. | Nazwa, postać, dawka | Zaw. op. | EAN | Grupa limitowa | UCZ | CHB | WLF | PO | WDŚ |
|--|---|-----------------|---------------|---|------|--------|--------|-----------|-----|
| Doxorubicinum | Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. á 10 ml | 5909990983018 | 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum | 1836 | 1927,8 | 1927,8 | bezpłatne | 0 |
| UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDŚ -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf | | | | | | | | | |

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

[ChPL Myocet]

2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie MZ dotyczy 2 wskazań w ramach chemioterapii niestandardowej:

C49.9 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone;

C90.0 – szpiczak mnogi.

2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 10. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

| Ekspert | Stanowisko |
|---|---|
| Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej | Stosowanie liposomalnej doksorubicyny pegylowanej jest uzasadnione w wybranych – nielicznych – sytuacjach chorych na raka piersi i raka jajnika, u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do chemioterapii z udziałem doksorubicyny w postaci konwencjonalnej. Liczba chorych z wskazaniami do stosowania jest bardzo niewielka i trudna do oszacowania (wskazane skorzystanie z zasobów Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia). |

2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Odnaleziono opinie Rady Przejrzystości dotyczące przedmiotowej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem) C49.6 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone), C56 (nowotwory złośliwe jajnika) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) i C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

| Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa | Świadczenie | Wskazanie | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|--|----------------------------|--|---|
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. Rekomendacja nr 73/2012 z r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych | Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet) | Chłoniaki niezaiłnicze | RP uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków niezaiłniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m ²). | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków niezaiłniczych. |
| Stanowisko RP nr 230/2013 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 154/2013 28 września 2013 r. | Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) | ICD-10: C49.4; C49.6; C56. | „Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących | „Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56, rozumianego, jako wchodzące w skład chemioterapii niestandardowej.” „(...) Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, |

| Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa | Świadczenie | Wskazanie | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|--|---------------------------|--|--|
| | | | czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF+40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$." | podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana." |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 24 marca 2014</p> <p>Rekomendacja nr 87/2014 24 marca 2014 r</p> | Doksorubicyna liposomalna niepegylowana | ICD-10 C34.8 | <p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>„Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.”</p> | <p>„(...) Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.”</p> <p>„(...) Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2014 28 kwietnia 2014 r. Rekomendacja nr 110/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. □</p> | Doksorubicyna liposomalna niepegylowana w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej | ICD-10: C34.9 C49.2 | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie Rada uznaje, że doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest znacząco mniej kardiotoksyczna od samej doksorubicyny, jej stosowanie nie zmienia przeżycia całkowitego, ale jej zastosowanie w ocenianych wskazaniach nie znajduje oparcia w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9 oraz C49.2 (van Dalen E C i wsp.. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. Cochrane</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem). Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii nie jest zasadne, z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem). Nie odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych, które bezpośrednio</p> |

| Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa | Świadczenie | Wskazanie | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|--|---|----------------------------------|---|--|
| | | | Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No: CD005006. DO I: 10.1002/14651858.CD005006.pub4). □ | odnoszą się do zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 35/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. | W sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” □ | ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1 | Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP, jednak bez zaznaczenia, że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej. | Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w wymienionym wskazaniu, które ukazały się w latach 2012-2014 nie wymieniają przedmiotowej interwencji jako opcji terapeutycznej. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. |

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

Tabela 12. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD: C49.9.

| Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa | Świadczenie | Wskazanie | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|--------------------------|---|--|--|
| Stanowisko RP nr 25/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 19/2011 Data: 28.03.2011 r. | Yondelis® (trabectedyna) | Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich | „Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii | „Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabectedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne |

| | | | | |
|--|--------------------|---|---|---|
| | | | niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabektedyne)” poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków.” | mięśaków (tłuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe). Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla zasadność obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień). Do czasu utworzenia programu zdrowotnego uwzględniającego powyższe warunki, Prezes Agencji wskazuje na potrzebę pozostawienia przedmiotowej terapii w ramach chemioterapii niestandardowej.” |
| Stanowisko RK nr 12/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011 Data: 28.02.2011 r. | Glivec® (imatynib) | Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry. | „Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatyn b)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.” | „Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenie wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.” |

Tabela 13. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD: C90.0.

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|--|--|---|
| Bortezomib (Velcade®) | | | |
| Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim | Stanowisko RK nr 57/17/2010 z dnia 30.08.2010 r. Rekomendacja nr 30/2010 z dnia 30.08.2010 r. | <u>Zalecenia:</u> RK nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”. <u>Uzasadnienie:</u> lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego; koszty leczenia bortezom bem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej, zaleca się ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego. | <u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”. <u>Uzasadnienie:</u> bortezomib określany jako nowa wartość w leczeniu, dająca chorym szansę uzyskania całkowitej remisji na poziomie 15%, która w zasadzie nie istnieje w przypadku terapii konwencjonalnych; istotnie większe prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia pacjentów bortezomibem w wyniku wystąpienia działań niepożądanych; statystycznie znamienne poprawa jakości życia |

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|---|--|
| | | | pacjentów leczonych bortezomibem. |
| Velcade (bortezomib) we wskazaniach: w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) - w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych | <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 ampulka, EAN: 5909990646968, w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD), we wskazaniu: indukcja leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, w ramach [...], do czego Rada nie wnosi uwag [...].</p> <p>Uzasadnienie: Średniej jakości dowody naukowe, o wartości 3 punkty w skali Jadad oraz rekomendacje i wytyczne kliniczne, potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu. Podkreślają to również w swoich opiniach eksperci. Proponowane we wniosku schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje [...] w porównaniu z komparatorami dla wnioskowanej technologii. Także analiza działań niepożądanych wskazuje [...] stosowania ujętych we wniosku schematów postępowania terapeutycznego. Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od wyższej w zakresie wielu analizowanych parametrów, efektywności klinicznej stosowania bortezomibu w schemacie z talidomidem i deksametazonem, technologia ta przy założonej liczebności populacji chorych, u których może być ona zastosowana, spowoduje dla płatnika publicznego [...] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy obecnie stosowanych komparatorach w wymienionym wskazaniu.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.; - Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.; <p>w istniejącej grupie limitowej, w ramach realizowanego już programu lekowego, ale poszerzonego o stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną bortezomibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Proponowane schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje w porównaniu z przyjętymi komparatorami wyższa lub porównywalna skuteczność kliniczna oraz korzystniejszy lub porównywalny profil działań niepożądanych. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej [...].</p> |
| Bendamustyna (Levact®) | | | |
| Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim" | <p>Stanowisko RP nr 98/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytozy i jest dobrze tolerowana; nie kwestionowano kosztu leku.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa; terapia bendamustyną pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o 4 miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 7 miesięcy;</p> <p>wskazano za zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sugerując, że do tego czasu przedmiotowy lek powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> |

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|---|--|
| <p>Podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r</p> <p>Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r. □</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p>Uzasadnienie: Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest jednak skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii. □</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego</p> <p>podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”. Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Pozostałe odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby (w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach). W dostępnych Agencji publikacjach dla badania rejestracyjnego Poenisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Jednak zgodnym zdaniem ekspertów klinicznych oraz Rady Przejrzystości lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie</p> |
| <p>Revlimid (lenalidomid)</p> | | | |
| <p>Ocena leku Revlimid (lenalidomid)</p> | <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. □</p> | <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych [...]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p>Uzasadnienie: Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednisonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem. Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie. W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; - Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; - Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; - Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; [...] <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) [...] Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby.</p> |

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|--|---|--|
| | | <p>należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. □</p> | <p>Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne. Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia. Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany. □</p> |
| <p>Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</p> | <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Szpiczak mnogi jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności. Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie, przychyliając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej. Choroba składa się z nawrotów i remisji, stąd większość chorych na szpiczaka mnogiego wymaga wielu linii leczenia. Celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia, a przyjęte sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji.</p> <p>Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia. Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania.</p> |

3. Opinie ekspertów

Otrzymano 2 opinie eksperckie w sprawie oceny zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu nowotworów tkanki miękkiej i łącznej. Eksperci wyrazili negatywne stanowisko w kwestii zastosowania i finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przedmiotowym rozpoznaniu. Nie otrzymano żadnych opinii dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Kluczowe argumenty podane w stanowiskach Eksperskich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii medycznej.



| Ekspert | Stanowisko |
|---|---|
| ICD 10: C 49.9 nowotwór złośliwy: tkanka łączna i inne tkanki miękkie, umiejscowienie nieokreślone | |
| Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dz. onkologii klinicznej | Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych |
| | Nie dotyczy – liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych Liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje stosowanie – w zależności od histologicznego typu – doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamid, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo. Obecne wytyczne postępowania nie zalecają stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej zamiast doksorubicyny w postaci konwencjonalnej w przedmiotowym wskazaniu. |
|  | Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych: 1. Liposomalna doksorubicyna oceniana w badaniu II fazy u chorych na zaawansowane/przerzutowe mięsaki tkanek miękkich (MTM) wykazała jednakową skuteczność jak doksorubicyna przy lepszym profilu toksyczności. JEDNAK BADANIA TE DOTYCZYŁY GŁÓWNIEMIE FORMY PEGYLOWANEJ. 2. Jest to powszechnie stosowana opcja o udowodnionej skuteczności w leczeniu mięsaka Kaposiego w oparciu o wyniki badania III fazy i analiz retrospektywnych. |
| | Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych: 1. Nie jest to rutynowa opcja postępowania w większości typów histologicznych MTM. 2. Brak istotnych badań III fazy w ogólnej populacji chorych na zaawansowane MTM. 3. Badanie z uwzględnieniem formy niepegylowanej doksorubicyny nie wykazało istotnej skuteczności w mięsakach. |

Tabela 15. Stanowiska własne w kwestii finansowania wnioskowanej technologii przedstawione przez ekspertów.

| Ekspert | Stanowisko |
|--|--|
| ICD 10: C49.9 nowotwór złośliwy: tkanka łączna i inne tkanki miękkie, umiejscowienie nieokreślone | |
| Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dz. onkologii klinicznej | Finansowanie z publicznych środków liposomalnej niepegylowanej nie jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej. |
|  | Nie widzę uzasadnienia dla finansowania terapii niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych na mięsaki tkanek miękkich (jedynie można rozważyć ten lek u chorych na zaawansowanego mięsaka Kaposiego pod warunkiem, że nie jest finansowane leczenie pegylowaną doksorubicyną liposomalną). |

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniach mięsaki tkanek miękkich oraz szpiczak mnogi, w których zawierają się przedmiotowe wskazania, zaklasyfikowane do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0.

Odnaleziono 7 rekomendacji dla nowotworów tkanki miękkiej. Żadna w opracowanych standardach leczenia nie uwzględniała doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wnioskowanym wskazaniu C49.9.

Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka mnogiego (latach 2011-2014). Żadne z odnalezionych wytycznych nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka. Większość wytycznych uwzględnia

zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytowego (schemat dwulekowy z bortezomibem).

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i inne tkanki miękkie

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznanie określone w klasyfikacji ICD-10, chemioterapia nie jest standardowo zalecaną procedurą terapeutyczną. Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają ją jako pomocniczy element terapeutyczny. Zalecana jest opcjonalnie przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego lub po nim, jako leczenie adjuwantowe. Podstawą leczenia MTM o charakterze miejscowym jest zabieg operacyjny polegający na resekcji nowotworu oraz tkanek przylegających. Chemioterapia oparta o antracykliny rekomendowana jest jako leczenie wspomagające w monoterapii i terapii skojarzonej. Doksorubicyna liposomalna jest zalecana podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza. Większość wytycznych (dwie polskie, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii.

Szpiczak mnogi

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej stwierdzają, że w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego niekwalifikujących do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej najczęściej zaleca się stosowane schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Istnieje także możliwość stosowania klasycznych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, etopozyd i inne). W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się głównie stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 16. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej.

| Kraj/ region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | |
|---|---|---|-----------------------|----------------|-----------------|
| C49 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony) | | | | | |
| Polska | Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2011 | <p>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm: - I linia: Leczenie chirurgiczne</p> <p style="text-align: right;">- II linia: Radioterapia pooperacyjna</p> <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm: I linia: Leczenie chirurgiczne</p> <p style="text-align: right;">II linia: Radioterapia pooperacyjna</p> <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm: I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*)</p> <p style="text-align: center;">II linia: Leczenie chirurgiczne</p> <p style="text-align: right;">III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna*.</p> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat.</p> <p>*W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna); Chemioterapia drugiej linii: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem i trabektedyna. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p> | | | |
| Polska | Polska Unia Onkologii (PUO), 2013 | Stopień zaawansowania* | Leczenie chirurgiczne | Radioterapia** | Chemioterapia** |
| | | I | + | - | - |
| | | II | + | + | - |
| | | III | + | + | +/? |

| Kraj/ region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----|---|---|--|---|--|---|--|---|---|
| | | IV | +/? | ? | + | | | | | | | |
| USA | NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2014 | <p>*Oceniany pod względem występowania przerzutów; **Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub radioterapii paliatywnej; ? – indywidualizacja postępowania</p> <p>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego TNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">I linia: Leczenie chirurgiczne</td> <td style="width: 50%;">II linia: Radioterapia pooperacyjna</td> </tr> </table> <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">I linia: Leczenie chirurgiczne</td> <td style="width: 50%;">II linia: Radioterapia pooperacyjna</td> </tr> </table> <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">I linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*)</td> <td style="width: 33%;">II linia: Leczenie chirurgiczne</td> <td style="width: 33%;">III linia: Leczenie e pooperacyjnej pooperacyjnej</td> </tr> </table> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5-10 lat.</p> <p>Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Leczenie w stadium uogólnienia: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) lub ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel; Chemioterapia drugiej linii: trabektedyna.</p> | | | | I linia: Leczenie chirurgiczne | II linia: Radioterapia pooperacyjna | I linia: Leczenie chirurgiczne | II linia: Radioterapia pooperacyjna | I linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*) | II linia: Leczenie chirurgiczne | III linia: Leczenie e pooperacyjnej pooperacyjnej |
| I linia: Leczenie chirurgiczne | II linia: Radioterapia pooperacyjna | | | | | | | | | | | |
| I linia: Leczenie chirurgiczne | II linia: Radioterapia pooperacyjna | | | | | | | | | | | |
| I linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*) | II linia: Leczenie chirurgiczne | III linia: Leczenie e pooperacyjnej pooperacyjnej | | | | | | | | | | |
| Europa | European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012 | <p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji.</p> <p>W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są: Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub Hipertermia narządu z czynnikiem alfa marteny w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B).</p> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc: Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów), Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów); Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc: Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna, Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych; Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca: Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna.</p> | | | | | | | | | | |

| Kraj/ region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------|---------------------------------|-----------|--|-------------|-------------------------------|-------------|--|-------------|--|---------------------------|
| | | <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <p>Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii)</p> <p>Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięsaki naczyń krwionośnych)</p> <p>Doksorubicyna + dakarbazyna (mięsaki gładkokomórkowe)</p> <p>Imatyn b (włókniakomięsaki skóry)</p> <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <p>Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano)</p> <p>Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych)</p> <p>Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii)</p> <p>Dakarbazyna + gemcytabina (mięsaki gładkokomórkowe)</p> <p>Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków)</p> <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| Wielka Brytania | Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas (SRCM) 2010 Konsensus ekspertów | <p>Podstawową metodą leczenia jest resekcja chirurgiczna. Chemoterapia standardowa obejmuje podawanie doksorubicyny w I rzucie i ifosfamid w II rzucie. Chemioterapia niestandardowa obejmuje dakarbazynę, trabektydynę oraz połączenie gemcytabiny z docetakselem.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| USA | NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2007 ³ | <p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Leczenie nowotworów operacyjnych:</p> <p>Podstawowe leczenie:</p> <p>Opcjonalna terapia przedoperacyjna (radioterapia; chemioterapia - wśród typów MTM wrażliwych na cytostatyki) (poziom dowód: 2B)</p> <p>Leczenie operacyjne</p> <p>Rozważenie pooperacyjnej radioterapii (R0 w przypadku wysokiego stopnia złośliwości nowotworu, R1 w każdym przypadku)</p> <p>Leczenie nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami; do rozważenia poniższe:</p> <p>Chemioterapia</p> <p>Radioterapia</p> <p>Operacja paliatywna w celu kontroli objawów</p> <p>Najlepsza terapia wspomagająca</p> <p>Obserwacja, jeśli asymptotyczny</p> <p>Chemioterapia: zalecane leczenie:</p> <table border="0" data-bbox="446 1411 1356 1635"> <tr> <td><u>Leczenie skojarzone:</u></td> <td><u>Monoterapia:</u></td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, dakarbazyna</td> <td>Doksorubicyna</td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, ifosfamid, mesna</td> <td>Ifosfamid</td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna</td> <td>Epirubicyna</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamid, epirubicyna, mesna</td> <td>Gemcytabina</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dakarbazyna</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Doksorubicyna liposomalna</td> </tr> </table> | <u>Leczenie skojarzone:</u> | <u>Monoterapia:</u> | Doksorubicyna, dakarbazyna | Doksorubicyna | Doksorubicyna, ifosfamid, mesna | Ifosfamid | Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna | Epirubicyna | Ifosfamid, epirubicyna, mesna | Gemcytabina | | Dakarbazyna | | Doksorubicyna liposomalna |
| <u>Leczenie skojarzone:</u> | <u>Monoterapia:</u> | | | | | | | | | | | | | | | |
| Doksorubicyna, dakarbazyna | Doksorubicyna | | | | | | | | | | | | | | | |
| Doksorubicyna, ifosfamid, mesna | Ifosfamid | | | | | | | | | | | | | | | |
| Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna | Epirubicyna | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ifosfamid, epirubicyna, mesna | Gemcytabina | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Dakarbazyna | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Doksorubicyna liposomalna | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kanada | Cancer Care Ontario (CCO), 2009 | <p>Każdy potwierdzony przypadek MTM powinien być skonsultowany przez zespół ekspertów, a następnie prowadzony przez wyspecjalizowany w leczeniu mięsaków wielospecjalistyczny zespół.</p> <p>Optymalizacja terapii powinna być zapewniona poprzez integrację leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii. Dowody wskazują na skuteczność dodatkowej radioterapii i/lub chemioterapii pod względem lokalnej kontroli guza, funkcjonalności oraz czasu przeżycia wśród części pacjentów.</p> <p>Paliatywna terapia również powinna opierać się na chemioterapii.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślając indywidualny charakter leczenia uzależniony od decyzji doświadczonych zespołów ds. leczenia MTM.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| Wielka Brytania | National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 | <p>Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym MTM powinni być leczeni przez lub we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem ds. leczenia MTM.</p> <p>Podstawą leczenia MTM jest całkowita resekcja guza.</p> <p>U niektórych pacjentów kluczowymi elementami terapii jest radioterapia/chemioterapia. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślając natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w</p> | | | | | | | | | | | | | | |

| Kraj/ region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-----------------|---------------------|--|
| | | przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy. |

Tabela 17. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w szpiczaku mnogim.

| Kraj / region rok | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| Polska PGSz 2013 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doskosorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>Wytyczne uwzględniają zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytoowego (schemat dwulekowy z bortezom b em)</p> <p>Aktualnie nadal brak jest powszechnie zalecanego standardu leczenia postaci nawrotowych i opornych, głównie z powodu braku przekonujących badań porównujących poszczególne kombinacje leków, ale też i ogromnego zróżnicowania pacjentów w tej fazie choroby. Stosuje się zatem stale uaktualnianie zaleceń mających charakter roboczy i opartych zarówno na bieżących wynikach badań, jak i na całokształcie wiedzy klinicznej. Zaleca się dostosowanie programu leczenia do stanu pacjenta oraz specyfiki jego choroby.</p> <p>U chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z autoSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć alloSCT.</p> <p>U pacjentów w gorszym stanie biologicznym (najczęściej w wieku > 65 lat) należy zaplanować leczenie zachowawcze dobrane do jego stanu klinicznego oraz charakterystyki jego choroby, w szczególności odpowiedzi na poprzednie leczenie. Jest to tzw. leczenie „spersonalizowane”. W miarę możliwości należy umożliwić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych (np. karfilzomibem, pomalidomidem). Czas trwania terapii nie jest ustalony obligatoryjnie. W przypadku stosowania bortezomibu lub leków alkilujących należy rozważyć przerwanie terapii po uzyskaniu stabilizacji choroby, aby zminimalizować ryzyko toksyczności. U pacjentów opornych na leczenie indukujące, poza badaniami klinicznymi, zaleca się schematy oparte na bortezomibie (gdy w I linii stosowano talidomid) lub talidomidzie, np. CTD, DT-PACE lub inne ze związkami platyny (gdy w I linii nie podawano talidomidu).</p> <p>Pacjenci z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z lenalidomidem czy bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (np. RD, VD).</p> <p>W postaci nawrotowej, która wystąpiła > 6 miesięcy od pierwszej remisji, można powtórzyć leczenie pierwszo liniowe. Czas trwania kolejnej remisji jest jednak zwykle stosunkowo krótki, co wymaga wnikliwej kontroli i wcześniejszego zastosowania alternatywnej terapii.</p> <p>Pacjenci z bardziej agresywnym i wczesnym (< 6 miesięcy od zakończenia leczenia) nawrotem wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych produktów leczniczych (VTD, VRD, VTD-PACE). Dobór zestawu leków zależy także od odpowiedzi na poprzednie leczenie i wcześniejszej toksyczności.</p> <p>Schematy zawierające lenalidomid są wskazane przede wszystkim u chorych z objawami neuropatii o nasileniu ≥ 2. stopnia w czasie wcześniejszych terapii.</p> <p>Programy oparte na bortezomibie powinny być natomiast stosowane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniach powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.</p> |
| Polska PUO 2013 PUO 2011 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doskosorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie dokсорubicyny konwencjonalnej w schemacie trójlekowym: bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon w leczeniu indukującym u chorych zakwalifikowanych do terapii HDMel^s i auto-HSCT^o.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby, gdy w indukacji nie stosowano nowych leków zaleca się schematy z ich użyciem: RD, VD, CTD, PAD, CVD, VTD. Gdy w I linii leczenia podawano nowe leki: można rozważyć ratunkowy autoSCT lub alloRIC,</p> <p>w przypadku wystąpienia polineuropatii zastosować: RD, CD, bendamustynę lub bortezom b w mniejszej dawce, w przypadku braku polineuropatii, jeżeli nawrót miał miejsce po > 12 miesiącach powtórzyć leczenie I linii, a gdy remisja trwała < 12 miesięcy zastosować nowe leki.</p> <p>W przypadku chorych niekwalifikujących się do wysoko dawkowej terapii i autologicznej transplantacji komórek macierzystych krwi obwodowej po niepowodzeniu leczenia I linii stosuje się, np. PAD, VAD, VMBCP, CD, lenalidomid.</p> <p>U pacjentów powyżej 70 r.ż. zaleca się stosowanie MPT lub MPV oraz MP. Jeżeli choroba nadal ulega progresji po 2 cyklach leczenia należy rozpocząć terapię dla postaci opornych, w których stosuje się schematy z bortezom b em, lenalidomidem lub talidomidem. Inną możliwością jest zastosowanie bendamustyny.</p> |
| Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT), bd | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doskosorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>W chorobie nawrotowej można stosować bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem przy spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego określonego przez NFZ (aktualnie programu lekowego – <i>przypis analityka AOTM</i>).</p> <p>Alternatywnym postępowaniem może być podawanie: lenalidomidu w ramach leczenia niestandardowego (sugerowane u chorych z neuropatią), melfalanu z prednizonem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii lub cotygodniowych cykli cyklofosamidu.</p> <p>Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysoko dawkowanego melfalanu mogą zostać poddani auto-SCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.</p> |
| Wie ka Brytania BCSH 2014 BCSH 2013 British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doskosorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>Wytyczne uwzględniają zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytoowego (schemat dwulekowy z bortezom b em)</p> <p>Wszyscy pacjenci z opornością na I linię leczenia powinni być rozważeni do włączenia do badania klinicznego (stopień A1). Chorym nietolerującym talidomidu lub z opornością na I linię leczenia zaleca się schemat ratujący oparty na bortezomibie (stopień B2). Pacjenci z neuropatią obwodową ≥ 2. stopnia ciężkości powinni otrzymać schemat oparty na lenalidomidzie (stopień B1).</p> <p>Najodpowiedniejsze leczenie powinno zostać wybrane indywidualnie w zależności od wieku, czasu nawrotu, wcześniejszej terapii, funkcji szpiku kostnego, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Stosowane schematy</p> |

| Kraj / region rok | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | <p>leczenia opierają się na: talidomidzie, bortezomibie i lenalidomidzie, jeżeli nie ma przeciwwskazań powinno się je stosować z deksametazonem +- chemioterapią, która zwiększa stopień odpowiedzi. O ile to możliwe, pacjenci powinni być leczeni w ramach badania klinicznego. Istotne jest stosowanie dobrej terapii podtrzymującej (stopień A1). Powtórna transplantacja autologiczna może być rozważona u chorych z dobrą odpowiedzią na pierwszą transplantację (≥18 miesięcy od progresji choroby) (stopień B1).</p> <p>Pacjentom, u których nie zaleca się chemioterapii wysokodawkowej, stosuje się MP, MPT, CTD lub VMP. W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie. Ich kliniczna skuteczność nie jest zależna od liczby poprzednich linii leczenia oraz jego rodzaju. Skuteczność stosowania leków takich jak pomalidomid, carfilzomib oraz bendamustyna nie jest jeszcze potwierdzona, ale pierwsze przeprowadzone próby kliniczne przynoszą zadawalające wyniki.</p> |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>Wytyczne uwzględniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy (schemat dwulekowy z bortezomibem)</p> <p>W przypadku nawrotu lub progresji choroby:</p> <p>pacjenci kwalifikują się do przeszczepienia (autoSCT; kategoria 1), a w przypadku ponownej progresji stosuje się terapie ratunkowe w ramach lub poza badaniami klinicznymi lub też alloSCT w ramach badania klinicznego; pacjenci niekwalifikujący się do transplantacji otrzymują terapię ratunkową w ramach lub poza badaniami klinicznymi, a następnie leczenie paliatywne.</p> <p>Do preferowanych schematów terapii ratunkowej należą: powtórzenie terapii z I linii (jeżeli nawrót wystąpił po > 6 miesiącach), bortezomib (kategoria 1), VD, VRD, bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kategoria 1), VTD, karfilzomib*, CVD, CRD, deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna, DT-PACE lub VTD-PACE, wysokie dawki cyklofosfamidu, RD** (kategoria 1), pomalidomid/deksametazon**, TD**.</p> <p>Innymi zalecanymi schematami leczenia są: bendamustyna, bortezomib/worinostat, lenalidomid/bendamustyna, deksametazon.</p> |
| USA NCCN 2013 | <p>U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych NCCN rekomenduje: VD, MPV, MPL, MPT*. Do innych schematów terapeutycznych należą: deksametazon, doksorubicyna/ winkrystyna/ deksametazon), MP, TD, VAD**.</p> <p>W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka, które wystąpiły > 6 miesięcy od pierwszej remisji można powtórzyć leczenie pierwszoliniowe, a także stosować m.in. schematy z bortezomibem, cyklofosfamidem, schemat deksametazon/ cyklofosfamid/ etopozyd/ cisplatyna, deksametazon/ talidomid/ cisplatyna/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ etopozyd, a także carfilzom b. W leczeniu opornych/ nawrotowych postaci szpiczaka można stosować także bendamustynę, schemat bortezomib/ vorinostat lub lenalidomid/ bendamustyna/ deksametazon.</p> |
| Wielka Brytania UKMF 2013 | <p>U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych zaleca się stosowanie talidomidu w schemacie MPT lub CTD. Do innych opcji terapeutycznych, charakteryzujących się wysoką skutecznością należą: lenalidomid i bortezomib w połączeniu z czynnikiem alkilującym i/lub steroidem. Stosowanie bendamustyny jest zalecane w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których istnieją przeciwwskazania do leczenia schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.</p> |
| European Society for Medical Oncology (ESMO), 2013 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>Wytyczne uwzględniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy (schemat dwulekowy z bortezomibem)</p> <p>Wybór terapii w nawrocie choroby zależy od kilku parametrów, tj. wieku, stanu sprawności, chorób współistniejących, typu, skuteczności i tolerancji wcześniejszego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, dostępności pozostałych opcji terapeutycznych i przedziału czasu od ostatniej terapii.</p> <p>Najczęściej stosuje się skojarzenie bortezomibu z deksametazonem. Talidomid i bendamustyna są skuteczne i często stosowane. Dostępne są także: RD, bortezomib w monoterapii, bortezomib z <u>pegylowaną doksorubicyną</u>. U młodszych pacjentów można rozważyć powtórny autoSCT, a w nawrocie choroby powinno się przeprowadzić alloSCT w ramach badania klinicznego. Kiedy to możliwe pacjentom powinno się zaoferować udział w badaniach klinicznych oceniających, np. pomalidomid czy karfilzomib.</p> <p>W przypadku, gdy pacjent nie kwalifikuje się do autoSCT (po zastosowaniu w I linii leczenia MPT lub VMP) w II linii leczenia stosuje się bendamustynę-prednizon, a następnie inne opcje, tj.: CTD, MP.</p> |
| East Midlands Cancer Network (EMCN), 2013 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, a gdy jest to niemożliwe leczenie zależy od tego czy chory kwalifikuje się do ponownej autoSCT (wcześniej leczeni standardową chemioterapią i podani autoSCT, progresja choroby wystąpiła ≥ 12 miesięcy po pierwotnym przeszczepieniu, stan sprawności wynosi 0-2 wg ECOG, prawidłowa funkcja wątroby, nerek, płuc i serca). Pacjenci powinni otrzymać schemat oparty na bortezomibie, np.: PAD lub VCD przed ponownym przeszczepieniem. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepienia powinien otrzymać bortezomib, który można stosować z kortykosteroidami i środkami alkilującymi, tj. cyklofosfamidem (np. VCD). W przypadku, gdy bortezomib podawany był w I linii leczenia, w II linii można zastosować schematy oparte na talidomidzie lub lenalidomidzie. W przypadku wystąpienia drugiego nawrotu zaleca się RD, jeżeli pacjenci otrzymywali wcześniej talidomid. W przypadku wystąpienia 3 lub kolejnych nawrotów można użyć ponownie schematu opartego na talidomidzie (np. CTD, MPT) lub alternatywnie bendamustyny, skojarzenia talidomidu z deksametazonem lub rozważyć włączenie do badania klinicznego, gdy jest to możliwe.</p> <p>Gdy ma miejsce pierwotna oporność choroby pacjenci powinni zmienić leczenie na schemat zawierający bortezomib (np. PAD lub VCD). W przypadku wystąpienia częściowej odpowiedzi podaje się melfalan z HTD+PBST, a gdy wystąpi odpowiedź mniejsza niż częściowa powinno się podać PAD lub VCD, rozważyć DT-PACE przed zastosowaniem HDT i PBST.</p> |
| Anglia Cancer Network (ACN), 2013 | <p><u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u></p> <p>W opornej i nawrotowej chorobie kontynuuje się najlepsze leczenie objawowe, ponownie podaje się bisfosfony; kiedy jest to możliwe wszystkim pacjentom oferuje się udział w badaniu klinicznym. W II linii leczenia stosuje się schematy oparte na bortezomibie, ponownie autoSCT (gdy progresja ≥ 12 miesięcy od pierwszego przeszczepienia).</p> |

| Kraj / region rok | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| | W III i kolejnych liniach leczenia można zastosować: kontynuację najlepszego leczenia objawowego, włączenie do odpowiedniego badania klinicznego, schematy oparte na lenalidomidzie, deksametazon w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkami alkilującymi, np. cyklofosfamidem, melfalanem oraz talidomid lub bendamustynę czy też inne nowe leki. Schematy oparte na bortezomibie są odpowiednie dla osób, które odpowiedziały wcześniej na niego a okres czasu wolnego od leczenia ≥ 12 miesięcy. |
| Europa ESMO 2012 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Wytyczne uwzględniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy (schemat dwulekowy z bortezom b)em) U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych jako podstawowy schemat leczenia ESMO rekomenduje stosowanie MPT lub MPV. Jako kolejna wymieniana jest kombinacja bendamustyna + prednizon. Wśród opcji terapeutycznych są także CTD oraz MP. W leczeniu postaci nawrotowych głównie wykorzystuje się bortezomib w kombinacji z deksametazonem. Stosowane są także bendamustyna oraz talidomid, jednak ich skuteczność kliniczna nie jest jeszcze potwierdzona. |
| Grupa ekspertów (GE) 2012 (finansowana przez Janssen Pharmaceuticals) | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Powtórna autoSCT powinno się rozważyć jako możliwą opcję u pacjentów po remisji > 2 lata od pierwszej autoSCT. Allogeniczne przeszczepienie (alloSCT) może być opcją terapeutyczną w specyficznej grupie pacjentów, np. z wysokim czynnikiem ryzyka. Jednak zastosowanie alloSCT poza badaniem klinicznym nie jest zalecane. Leczenie drugiej linii wymaga indywidualnego podejścia oraz analizy poprzednio stosowanych schematów. Gdy w I linii stosowano leki nowej klasy: - można powtórzyć ich podanie (po długiej remisji > 1 rok lub przy braku toksyczności związanej z ich stosowaniem) – schematy oparte na lekach immunomodulujących, np. MPT, CTD, RD, Rd lub bortezomibie, np. VMP, VD (w przypadku braku neuropatii obwodowej lub jej wyleczenia przy braku innych alternatyw); - zmienić klasę leków (po krótkiej remisji lub toksyczności związanej z ich stosowaniem) – schematy oparte na bortezomibie, np.: bortezom b +/- deksametazon; bortezom b+pegylowana doksorubicyna lizosomalna; VTD; VCD; PAD; schematy oparte na lekach immunomodulujących, np.: RD; CRD, TD, CTD. Gdy w I linii nie stosowano leków nowej klasy, zaleca się wdrożenie schematów opartych na: lekach immunomodulujących, np.: LD, talidomid +/- deksametazon, CTD; bortezomibie, np.: bortezomib +/- deksametazon, bortezomib, pegylowana doksorubicyna lizosomalna, VCD; bortezomibie w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, np.: VMPT, VTD. Ponadto zawsze powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nowych leków. |
| Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN) 2013 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny lizosomalnej niepegylowanej.</u> Po pierwszym nawrocie choroby można zastosować RD, w przypadku kolejnego nawrotu rozważyć inne schematy leczenia lub RD, gdy nie był wcześniej stosowany. W II linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia stosuje się VD lub PAD, a w przypadku wystąpienia neuropatii 3-4. stopnia – RD. |
| Pan Birmingham Cancer Network (PBCN), 2011 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> W przypadku wystąpienia oporności, gdy to możliwe włączamy pacjenta dla badania klinicznego lub leczenie indywidualizujemy w zależności od wieku, wcześniejszej terapii i stanu zdrowia. U młodszych pacjentów ze stabilną chorobą jako II linię leczenia można rozważyć autoSCT. Można także zastosować talidomid, gdy chorzy nie otrzymywali go w I linii leczenia. Inne nowe leki (lenalidomid, bortezomib) demonstrują skuteczność, ale nie zostały jeszcze ocenione przez NICE i dlatego nie mogą być zalecane poza badaniem klinicznym. Pacjenci z nawrotem/progresją choroby powinni być włączani do badania klinicznego, gdy jest to możliwe. Istotne jest także stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego. Pacjentom po pierwszym nawrocie, którzy mieli lub nie kwalifikują się do przeszczepienia oferuje się leczenie bortezomibem. Chorzy z nawrotem choroby mogą być także leczeni: schematami opartymi na talidomidzie (CTD, TD) lub środkami alkilującymi z/bez kortykosteroidów (w przypadku nietolerancji schematów opartych na talidomidzie, nieodpowiednich do leczenia bortezom b)em lub lenalidomidem lub z przedłużoną odpowiedzią na wcześniejsze leczenie środkami alkilującymi). Lenalidomid może być stosowany u chorych po co najmniej dwóch nawrotach, którzy spełniają kryteria określone w rekomendacji NICE 2010. |
| Italian Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (SIE, SIES, GITMO), 2012 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Wytyczne uwzględniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy (schemat dwulekowy z bortezom b)em) Zarówno bortezomib w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną lizosomalną, jak i lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem powinny być zalecane do stosowania u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wybór najlepszego leczenia zależy od wcześniejszej terapii. Na drodze konsensusu zaleca się, że pacjenci, którzy mają późny nawrót (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia) po schemacie zawierającym bortezomib powinni ponownie otrzymać bortezomib. We wczesnych nawrotach lub oporności na bortezomib powinni dostać lenalidomid z deksametazonem. |
| Medical Scientific Advisory Group (MSAG), 2012 Australia | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania dosksorubicyny lizosomalnej niepegylowanej.</u> Nie określono standardowej terapii w uprzednio leczonej postaci szpiczaka mnogiego. Schemat leczenia należy dobierać indywidualnie, biorąc pod uwagę wcześniej podawane substancje, trwanie odpowiedzi oraz stan fizyczny pacjenta. Głównymi opcjami leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego są: nowe leki (talidomid, bortezom b, lenalidomid), środki alkilujące (np. cyklofosfamid lub melfalan), antracykliny i kortykosteroidy podawane w monoterapii lub w różnych kombinacjach (i sekwencjach), u wybranych pacjentów – HDT z autoSCT. Powszechnymi opcjami terapeutycznymi są: schematy oparte na talidomidzie, tj.: TD, CTD, TDD, DTPACE, DCEP-T. schematy oparte na lenalidomidzie, tj.: LD, RCD, RAD. schematy oparte na bortezomibie, tj.: VD, CVD, PAD, VM, VMPT. schematy oparte na substancjach alkilujących, tj.: melfalan, cyklofosfamid. Jeżeli nawrót miał miejsce po > 6 miesiącach po podaniu ostatniego schematu leczenia, można zastosować reterapię, jednak można się spodziewać krótszego trwania i jakości odpowiedzi. W przypadku wyczerpania wszystkich dostępnych leków i schematów leczenia w paliacji u osób nietolerujących żadnych dalszych terapii można |

| Kraj / region rok | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | zastosować: cyklofosfamid (konwencjonalne umiarkowane dawki), melfalan (niemieloablacyjne dawki) lub kortykosteroidy (niewielkie dawki). |
| Alberta Health Services (AHS), 2013 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Pacjenci powinni być włączani do badania klinicznego, gdy jest to niemożliwe leczenie powinno być określone indywidualnie na podstawie: czasu nawrotu, wieku, wcześniejszej terapii, funkcji szpiku kostnego, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Wtórą wysoko dawkową chemioterapię z autoSCT można rozważyć u chorych, u których czas wolny od choroby > 2 lata po rozpoczęciu pierwotnej terapii. W leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim stosuje się: talidomid, lenalidomid, pomolifomid, bortezomib, karfilzomib zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi, np. deksametazonem, prenzonem, melfalanem, cyklofosfamidem. |
| Cancer Care Ontario (CCO), 2013, 2012, 2010 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Monoterapia bortezomibem jest zalecana jako preferowana opcja terapeutyczna u chorych z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii, ale nie są kandydatami do leczenia skojarzonego bortezomibu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną. RD jest zalecany w leczeniu pacjentów z co najmniej 1 wcześniejszą terapią. Inne skojarzenia z lenalidomidem nie są zalecane. Podobnie jak zastosowanie lenalidomidu w monoterapii w I linii leczenia nie może być zalecane do standardowego użycia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. Wg opinii ekspertów talidomid jest racjonalną opcją w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. W przypadku braku przeciwwskazań talidomid stosuje się w skojarzeniu ze steroidami i/lub chemioterapią (np. cyklofosfamidem). |
| Associação Brasileira de Hematologia (ABH), 2012 | <u>Wytyczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</u> Lenalidomid, talidomid i bortezomib w różnych skojarzeniach są opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. |
| § opracowane procedury leczenia dużymi dawkami melfalanu % autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych^M - melfalan, P- prednizon, T- talidomid, V- bortezomib, C - cyklofosfamid, D - deksametazon, * - dowody kategorii 1 - istnieje jednolity konsensus NCCN oparty na wysokim poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe, ** - dowody kategorii 2B - brakuje jednolitego konsensusu NCCN (ale nie stanowi o niezgodności większości) opartego na niższym poziomie dowodów świadczących o tym, że zalecenie jest właściwe. | |

Źródło: opracowanie własne oraz raporty AOTM: AOTM-OT-431-29/2013; AOTM-OT-4351-16/2013

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wnioskowanych wskazaniach..

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Data ostatniego wyszukiwania: 23.07.2014.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) we wnioskowanych wskazaniach.

Odnaleziono jedynie dokument wydany przez Avon Somerset Wiltshire Cancer Services (ASWCS) dotyczący warunkowej refundacji preparatu Myocet w dwóch wskazaniach:

- Leczenie drugiej lub kolejnych linii nawrotowego nowotworu jajnika wśród kobiet częściowo wrażliwych na związki platyny oraz opornych lub częściowo opornych na leczenie związkami platyny;
- Leczenie paliatywne nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnowej. Jest to pozarejestrowane wskazanie poparte przez NCRI Ovarian Subgroup.

Zgodnie z decyzją, refundacja może mieć miejsce wyłącznie w sytuacji braku dostępności na rynku preparatu Caelyx (który jest zarejestrowany w ww. wskazaniach), co zostało zapowiedziane przez jego producenta – Janssen Pharmaceuticals w listopadzie 2011 roku.

[ASWCS 2012]

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 21 lipca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 18. Kryteria włączenia oraz wykluczenia.

| Opis | Komentarz |
|---|--|
| <u>Populacja:</u> - pacjenci z nowotworami tkanki łącznej i tkanki miękkiej lub szpiczakiem mnogim | - |
| <u>Interwencja:</u> | - |
| <u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo | Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej . |
| <u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe. | Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, do analizy zostaną włączone opisy serii przypadków. |
| <u>Filtry:</u> język angielski oraz polski | - |
| <u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane. | - |

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. ICD-10: C49.9 nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką, umiejscowienie nieokreślone

W ramach przeglądu baz danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) nie odnaleziono badań kwalifikujących się do oceny stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką, umiejscowienie nieokreślone. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową, nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov, gdzie również nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania NPLD we wskazaniu C49.9.

Dla wskazania C49 odnaleziono dwie publikacje opisujące próby kliniczne I fazy typu *open-label*:

- Mross K et al., Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open label, single-dose study, *Cancer Chemotherapy Pharmacology* (2004) 54: 514-524, 2004;
- Stroppa E et al., Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with ifosfamide in adult patients with metastatic soft tissue sarcoma, *Invest new Drugs* (2010) 28:834-838,

spośród których pierwsza badała farmakodynamikę NPLD wśród pacjentów z guzami litymi, w tym MTM (22%), natomiast druga z prób klinicznych poświęcona była pacjentom z przerzutowymi MTM leczonym NPLD (Myocet) w skojarzeniu z ifosfamidem. Wyniki z publikacji opisano w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa.

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

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu.

5.2.2. ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi

W ramach przeglądu baz danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) nie odnaleziono badań kwalifikujących się do oceny stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe: oskrzela lub płuco, nieokreślone. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową, nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov, gdzie również nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania NPLD we wskazaniu C90.0.

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

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono badania dotyczące zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (produkt leczniczy Caelyx). Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest już refundowana we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii.

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie dotyczy (brak danych do oceny efektywności klinicznej).

5.4. Bezpieczeństwo

Niepegylowana doksorubicyna liposomalna, w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną, ma zmienioną farmakokinetykę: charakteryzuje się większym polem pod krzywą stężeń (AUC), mniejszą objętością

dystrybucji oraz zmniejszoną dystrybucją do serca, wątroby, śledziony i naczyń chłonnych. Ze względu na fakt, że celem liposomowania doksorubicyny jest zmniejszenie m.in. jej kardiotoksycznych efektów ubocznych, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące kardiotoksyczności raportowane w przeglądach systematycznych dla antracyklin (w tym także dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej).

Smith 2010

Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczyła wczesnego i późnego ryzyka kardiotoksyczności przy zastosowaniu antracyklin w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, rakiem jajnika, chłoniakami, szpiczakiem i mięsakami. Do przeglądu włączono łącznie 55 randomizowanych prób klinicznych, z czego w czterech badaniach porównywano doksorubicynę liposomalną (pegylowaną i niepegylowaną) z konwencjonalną doksorubicyną u kobiet z rakiem piersi oraz u kobiet i mężczyzn ze szpiczakiem mnogim. W populacji biorącej udział w badaniu nad szpiczakiem mnogim czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych były nieobecne. W dwóch z pozostałych badań niektóre kobiety charakteryzowały się nieprawidłową funkcją serca, a w ostatnim przed rozpoczęciem leczenia funkcja serca była prawidłowa, jednakże czynniki ryzyka w postaci wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii były obecne u niektórych uczestników. Jedno z kolejnych włączonych do przeglądu badań porównywało doksorubicynę liposomalną z epirubicyną u kobiet z rozsiałym rakiem piersi oraz prawidłową pracą serca, aczkolwiek u części uczestniczek występowały czynniki ryzyka w postaci wcześniejszej radiochemioterapii.

W 2 badaniach kardiotoksyczność ujawniła się podczas leczenia lub do roku od zakończenia leczenia, a w 3 pozostałych nie jest pewnym, kiedy wystąpił oceniany punkt końcowy i jest możliwe, że część kardiotoksycznych działań niepożądanych może być sklasyfikowana jako późne, tj. pojawiające się przynajmniej rok od zakończenia terapii.

Doksorubicyna liposomalna w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko klinicznie jawnej kardiotoksyczności (zdefiniowanej jako objawowa zastoinowa niewydolność serca), OR=0,18 (95% CI: 0,08-0,38; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$) oraz subklinicznej kardiotoksyczności (zdefiniowanej jako bezobjawowy spadek LVEF), RR=0,31 (95% CI: 0,20-0,48; $p < 0,0001$; $I^2 = 48,50\%$) i jakiegokolwiek kardiotoksyczności (w przypadkach gdy niemożliwe było zakwalifikowanie wyników do poszczególnych grup), RR=0,30 (95% CI: 0,21-0,43; $p < 0,0001$; $I^2 = 32,2\%$).

W badaniu porównującym doksorubicynę liposomalną z epirubicyną subkliniczna kardiotoksyczność była nieistotnie statystycznie większa w grupie doksorubicyny: RR=1,15 (95% CI: 0,47-2,84; $p = 0,754$), w obu badaniach nie odnotowano przypadków klinicznie jawnej niewydolności serca. Jednocześnie nie znaleziono dowodów wskazujących na przewagę pomiędzy doksorubicyną liposomalną a konwencjonalną, jeśli chodzi o odpowiedź na leczenie oraz przeżycia całkowite, podczas gdy przeżycia bez niepowodzenia leczenia i czas wolny od progresji choroby były znacząco dłuższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z epirubicyną, a przeżycie było porównywalne.

Van Dalen 2009 (Przegląd Cochrane)

Publikacja przedstawia wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy wyników badań RCT związanych z występowaniem kardiotoksyczności po podaniu antracyklin u chorych leczonych z powodu nowotworów (dzieci i dorośli).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 badań RCT porównujących epirubicynę z doksorubicyną konwencjonalną oraz 2 badania oceniające doksorubicynę liposomalną niepegylowaną i doksorubicyną konwencjonalną pod względem kardiotoksyczności. Ponadto odnaleziono 1 badanie RCT dla porównania epirubicyna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana.

Badania doksorubicyna konwencjonalna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana (badania Batist 2001 i Harris 2002) przeprowadzono w łącznie u 521 pacjentek z rakiem piersi (277 w grupie NPLD i 250 w grupie DOX). Badanie epirubicyna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Chan 2004) przeprowadzono w grupie 160 pacjentek również z rakiem piersi (80 w grupie EPR i 80 w grupie NPLD). Okres obserwacji w badaniach wynosił ponad rok.

Metaanaliza wyników badań doksorubicyna vs. doksorubicyna liposomalna wykazała istotny statystycznie mniejszy odsetek występowania niewydolności serca (klinicznej i subklinicznej) u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną (RR = 0,20; 95%CI (0,05 – 0,75), $p = 0,02$ i RR=0,38; 95%CI (0,24 – 0,59), $p < 0,0001$). Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 96 pacjentów w grupie DOX i 89 w grupie NPLD (nie wykazano i.s.). Nie wykazano również różnic i.s. w ocenie przeżycia całkowitego.

Niemniej, należy zwrócić uwagę, iż w jednym z badań pacjenci w grupie doksorubicyny liposomalnej otrzymali wyższą łączną dawkę antracyklin (Batist 2001) niż w grupie doksorubicyny konwencjonalnej.

Ponadto, w badaniach doksorubicyna vs. doksorubicyna liposomalna odnotowano występowanie:

- anemii (> 3 stopnia) u 73 pacjentów w grupie DOX i 58 w grupie NPLD; nie wykazano istotności statystycznej;
- trombocytopenii (> 3 stopnia) u 20 pacjentów w grupie NPLD i 20 w grupie DOX; nie wykazano istotności statystycznej;
- neutropenii (4 stopień) u 184 pacjentów w grupie DOX i 140 w grupie NPLD; wykazano istotność statystyczną na korzyść NPDŁ;
- gorączki neutropenicznej (4 stopień) u 31 pacjentów w grupie DOX i 25 w grupie NPLD; nie wykazano istotności statystycznej;
- wymiotów i nudności (>3 stopnia) u pacjentów 53 w grupie DOX i 32 w grupie NPLD; wykazano istotność statystyczną na korzyść NPDŁ;
- biegunki (>3 stopnia) u 17 pacjentów w grupie DOX i 5 w grupie NPLD; wykazano istotność statystyczną na korzyść NPDŁ;
- osłabienie i zmęczenie (3 stopnia) u 30 pacjentów w grupie DOX i 24 w grupie NPLD; nie wykazano istotności statystycznej;
- toksycznych reakcji skórnych (3 stopnia) u 2 pacjentów w grupie DOX i 1 w grupie NPLD; nie wykazano istotności statystycznej;
- infekcji (>3 stopnia) u 26 pacjentów w grupie DOX i 21 w grupie NPLD; nie wykazano istotności statystycznej;

W wynikach badania epirubicyna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana odnotowano wystąpienie niewydolności serca u 8 pacjentów w grupie EPR i 9 w grupie NPLD (nie wykazano różnicy istotnej statystycznie). Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 31 pacjentów w grupie EPR i 37 w grupie NPLD (brak różnic i.s.). Wykazano i.s. przewagę NPDŁ w ocenie czasu wolnego od progresji choroby (mediana w grupie NPDŁ=7,7 miesiąca, mediana w grupie EPR=5,6 miesiąca). Niemniej jednak, nie odnotowano różnic i.s. w ocenie przeżycia całkowitego.

Oprócz występowania neutropenii (i.s. częściej w grupie NPLD) nie odnotowano różnic i.s. na korzyść jednej z ocenianych interwencji.

Dodatkowo w wyniku przeglądu odnaleziono 2 publikacje dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa (badania I fazy) stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Mross 2003

Publikacja opisująca wyniki otwartego badania I fazy typu, badającego farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi (18 pacjentów, 22% chorych na MTM). Wszyscy badani otrzymywali Myocet w dawce 75 mg/m².

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o możliwym związku z badanym lekiem były nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 4. U czterech pacjentów wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 3. w postaci podwyższonego LDH (3 pacjentów) i hiperbilirubinemii (1 pacjent).

Dwóch pacjentów zakończyło badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, jeden z powodu nudności w stopniu 3. i wymiotów, a także znaczącego zmęczenia po trzecim cyklu leczenia, drugi z pacjentów zmarł na skutek sepsy związanej z progresją choroby po pierwszym cyklu leczenia.

U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 4. obejmowały neutropenię (4 pacjentów), limfopenię (2 pacjentów) oraz leukopenię (1 pacjent). Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. występowały w postaci leukopenii (3 pacjentów), neutropenii (3 pacjentów) i anemii (2 pacjentów). Żaden z pacjentów nie został wykluczony z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych.

Stroppa 2010

Celem badania (otwarte badanie I fazy) było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz farmakokinetyki produktu leczniczego Myocet w skojarzeniu z ifosfamidem wśród dorosłych pacjentów z przerzutowymi MTM. Do badania włączono 8 pacjentów z różnymi typami histologicznymi MTM. Dwie kohorty pacjentów (4-

osobowe grupy) otrzymały do 5 cykli leczenia w postaci dożylnego ifosfamid w stałej dawce 3000 mg/m² w dniach 1-3 w skojarzeniu z eskalowaną dawką dożylnego Myocetu podawanego w dniu 1 co 3 tygodnie aż do stwierdzenia toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki u co najmniej 1 pacjenta. Początkowa dawka Myocetu była w toku badania zwiększana systematycznie o 10 mg/m² aż do 80 mg/m². Wyjściowo grupa 1 otrzymała doksorubicynę liposomalną niepegylowaną w dawce 40 mg/m² a grupa 2 w dawce 50 mg/m².

Częściową odpiweź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, u 4 wystąpiła progresja choroby (N=5, po 5 cyklach chemioterapii). Podczas badania u poszczególnych pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane o możliwym związku z badanym lekiem w postaciach wymienionych w poniższej tabeli. Do oceny zdarzeń niepożądanych użyto klasyfikacji NCI-CTC v3.0, od G1 do G4 w zależności od stopnia toksyczności.

Tabela 19. Hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentów z przerzutami MTM.

| Pacjent | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Początkowa dawka leku | 40 mg/m ² | 40 mg/m ² | 40 mg/m ² | 40 mg/m ² | 50 mg/m ² | 50 mg/m ² | 50 mg/m ² | 50 mg/m ² |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane | | | | | | | | |
| Neutropenia | G4 | G4 | - | - | G4 | G3 | G4 | G4 (NF*) |
| Anemia | - | - | - | - | G3 | G3 | G3 | - |
| Trombocytopenia | - | - | - | - | G1 | - | - | - |
| Niehematologiczne zdarzenia niepożądane | | | | | | | | |
| Zmęczenie | - | - | - | G1 | G1 | G2 | G1 | G1 |
| Alopecja | G2 | G2 | G2 | G2 | G2 | G2 | G2 | G2 |
| Nudności/wymioty | - | - | - | G1 | G1 | G2 | - | G1 |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | - | - | - | - | G2 | G1 | - | G1 |
| Zapalenie pęcherza moczowego | - | - | - | - | G1 | - | - | - |
| Niewydolność nerek | - | G2 | - | - | - | - | - | - |
| Biegunka | - | - | - | - | G2 | - | - | - |

G – stopień toksyczności; NF – gorączka neutropeniczna

Za bezpieczną dawkę produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) u pacjentów z MTM przyjęto 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. U wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Podsumowanie analizy klinicznej bezpieczeństwa z raportu nr Nr: AOTM-OT-431-23/2011 „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków niezziarniczych”, Warszawa, wrzesień 2012.

„W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPDL) u chorych na chłoniaki niezziarnicze. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne I/II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w raporcie.

Ostatecznie, do analizy klinicznej włączono 9 jednoramiennych badań klinicznych I/II fazy (Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011, Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009, Levine 2004, Dell’Olio 2011), dodatkowo odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Heintel 2009).

Kardiotoksyczność: spadek LVEF pojawiał się z częstością od 0% do 31,7%, przy czym objawy spadku frakcji wyrzutowej i rozwinięcie się objawów przewlekłej niewydolności serca obserwowano w od 0% do 10%. Drugim co do częstości obserwowanym kardiologicznym zdarzeniem niepożądany była arytmia.

Neutropenia: najczęściej raportowanym we włączonych badaniach zdarzeniem niepożądany była neutropenia. Odsetek występowania neutropenii sięga od 13,6% do 87%, z czego neutropenia 3-4 st. w badaniu Levine 2004 sięgała 75%. Częstość występowania gorączki neutropenicznej sięgała niemal 28% w badaniu Tulpule 2006. Poza w/w zdarzeniami niepożadanymi często wymieniano: trombocytopenie, anemię, nudności, wymioty, zmęczenie.”

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Myocet

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kardiotoksyczność

Doksorubicyna i inne antracykliny mogą działać kardiotoxycznie. Ryzyko toksyczności wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej tych leków i jest większe u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie, napromienianiem śródpiersia lub istniejącą wcześniej chorobą serca.

Analiza kardiotoxyczności podczas badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi (wskazanie zarejestrowane dla ocenianej technologii) wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą, jaka wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną doksorubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca (RR = 0,20, p=0,02) jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca (RR = 0,38, p<0,0001) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoxyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco doksorubicynę (test log-rank P=0,001, współczynnik ryzyka = 5,42).

W badaniu III fazy leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem (CPA), w którym porównywano leczenie produktem Myocet (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m² pc.) z leczeniem doksorubicyną (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m² pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wystąpiło odpowiednio u 6% pacjentek w pierwszej grupie i u 21% pacjentek w drugiej grupie. W badaniu III fazy porównującym monoterapię produktem Myocet (75 mg/m² pc.) z monoterapią doksorubicyną (75 mg/m² pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wystąpiło odpowiednio u 12% pacjentek oraz u 27% pacjentek. Odpowiednie liczby odnoszące się do zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure - CHF), która została mniej dokładnie oceniona, wynosiły 0% w przypadku stosowania produktu Myocet w skojarzeniu z CPA w porównaniu do 3% w przypadku stosowania doksorubicyny w skojarzeniu z CPA oraz 2% w przypadku stosowania produktu Myocet w monoterapii i 8% w przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii. Średnia, otrzymana w ciągu życia skumulowana dawka produktu Myocet w leczeniu skojarzonym z CPA dla zaburzeń czynności serca wynosiła > 1260 mg/m² pc. w porównaniu do 480 mg/m² pc. dla doksorubicyny w leczeniu skojarzonym z CPA.

Nie ma doświadczeń związanych z podawaniem produktu leczniczego Myocet u pacjentek z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, np. z zawałem serca przeżytym w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku pacjentek z zaburzeniami czynności serca. U pacjentek leczonych jednocześnie produktem Myocet i trastuzumabem należy odpowiednio monitorować czynność serca w sposób opisany poniżej. Podczas ustalania całkowitej dawki produktu Myocet należy także brać pod uwagę wcześniejsze lub równoczesne leczenie innymi lekami o działaniu kardiotoxycznym, w tym antracyklinami i antrachinonami.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Myocet zaleca się rutynowe pomiary frakcji wyrzutowej lewej komory za pomocą wentrykulografii izotopowej (metodą wielobramkową, ang. Multiple Gated Arteriography – MUGA) lub za pomocą echokardiografii. Metody te należy również stosować rutynowo w trakcie leczenia produktem Myocet. Przeprowadzenie oceny lewokomorowej frakcji wyrzutowej jest obowiązkowe przed każdym dodatkowym podaniem produktu Myocet po przekroczeniu przez pacjenta skumulowanej otrzymanej w życiu dawki antracyklin 550 mg/m² pc. Lub zawsze, gdy podejrzewana jest kardiomiopatia. Jeśli wartość LVEF znacznie zmniejszyła się w stosunku do wartości wyjściowej, np. o > 20 punktów do wartości ostatecznej > 50% lub o > 10 punktów do wartości ostatecznej < 50%, należy starannie ocenić korzyści wynikające z kontynuowania terapii wobec ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia serca. Niemniej należy brać pod uwagę wykonanie najbardziej rozstrzygającego badanie określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, a mianowicie biopsji serca. U wszystkich pacjentów otrzymujących Myocet należy rutynowo monitorować EKG. Przemijające zmiany w EKG, takie jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka S-T i łagodne zaburzenia rytmu uważa się za konieczne wskazanie do przerwania podawania produktu Myocet. Jednakże, obniżenie zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoxyczności. Zastoinowa niewydolność serca związana z kardiomiopatią może pojawić się nagle i może również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Myocet powoduje mielosupresję. Produktu Myocet nie należy podawać pacjentom z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej 1500 komórek/ml lub liczbą płytek poniżej 100 000/ml przed kolejnym cyklem. Podczas leczenia produktem Myocet należy monitorować parametry hematologiczne (w tym liczbę krwinek białych i płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny).

Metaanaliza wykazała statystycznie istotną mniejszą częstość występowania neutropenii stopnia 4 (RR = 0,82, p=0,005) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. Jednakże nie zauważono istotnych różnic w występowaniu niedokrwistości, trombocytopenii i epizodów gorączki neutropenicznej. W razie toksyczności hematologicznej oraz innego rodzaju toksyczności może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy podawaniem leku. Podczas

leczenia zaleca się poniższe dostosowanie dawkowania równoległe, zarówno dla produktu Myocet, jak i cyklofosfamidu. O dawkowaniu po zmniejszeniu dawki decyduje lekarz prowadzący.

Jeśli mielotoksyczność powoduje opóźnienie leczenia o ponad 35 dni po podaniu pierwszej dawki z poprzedniego cyklu, należy rozważyć zaprzestanie podawania leku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Metaanaliza wykazała statystycznie istotnie mniejszą częstość występowania nudności i (lub) wymiotów stopnia 3 (RR = 0,65, p=0,04) i biegunki stopnia 3 (RR = 0,3, p=0,03) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną.

Reakcje w miejscu podania

Myocet należy traktować jak środek drażniący i stosować odpowiednie środki ostrożności zapobiegające wynaczynieniu. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję.

W miejscu wynaczynienia można przykładać lód przez około 30 minut. Następnie należy kontynuować infuzję leku do innej żyły niż ta, w której nastąpiło wynaczynienie. Myocet można podawać do żyły centralnej lub obwodowej. Podczas programu klinicznego zdarzyło się dziewięć przypadków wynaczynienia produktu Myocet, jednak żadnemu z nich nie towarzyszyło ciężkie uszkodzenie skóry, owrzodzenie ani martwica.

Reakcje związane z infuzją

Odnotowywano ostre reakcje związane z szybkimi infuzjami liposomów. Odnotowane objawy obejmują uderzenie krwi do głowy, duszność, gorączkę, obrzmienie twarzy, ból głowy, ból pleców, dreszcze, uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle i(lub) niedociśnienie. Można uniknąć wystąpienia tych objawów podając wlew przez 1 godzinę.

Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających antracykliny i doksorubicynę, w miejscach uprzednio napromienianych może wystąpić nawrót objawów popromiennych. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Myocet w terapii adjuwantowej raka piersi. Znaczenie widocznych różnic w dystrybucji tkankowej produktu Myocet oraz konwencjonalnej postaci doksorubicyny nie zostało wyjaśnione w aspekcie długotrwałej skuteczności przeciwnowotworowej.

Działania niepożądane:

W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności/wymioty (73%), leukopenia (70%), wyłysienie (66%), neutropenia (46%), astenia/zmęczenie (46%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej (42%), trombocytopenia (31%) i niedokrwistość (30%). Następujące reakcje niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek. Częstość występowania działań niepożądanych podano w grupach układowonarządowych zgodnie z terminologią MedDRA (częstość określona jako: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie ChPL produktu Myocet.

| | Wszystkie stopnie | Stopnie ≥ 3 |
|--|-------------------|------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | |
| Gorączka neutropeniczna | Bardzo często | Bardzo często |
| Zakażenia | Bardzo często | Często |
| Półpasiec | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Posocznica | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zakażenie w miejscu podania | Niezbyt często | Nieznana |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | |
| Neutropenia | Bardzo często | Bardzo często |
| Trombocytopenia | Bardzo często | Bardzo często |
| Niedokrwistość | Bardzo często | Bardzo często |
| Leukopenia | Bardzo często | Bardzo często |
| Limfopenia | Często | Często |
| Pancytopenia | Często | Niezbyt często |
| Posocznica neutropeniczna | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Plamica | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | |
| Anoreksja | Bardzo często | Bardzo często |
| Odwodnienie | Często | Bardzo często |
| Hipokaliemia | Często | Niezbyt często |
| Hiperglikemia | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia psychiczne | | |

| | Wszystkie stopnie | Stopnie ≥3 |
|---|-------------------|----------------|
| Pobudzenie | Niezbyt często | Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | | |
| Bezsenna | Często | Niezbyt często |
| Nieprawidłowy chód | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Dysfonia | Niezbyt często | Nieznana |
| Senność | Niezbyt często | Nieznana |
| Zaburzenia serca | | |
| Arytmia | Często | Niezbyt często |
| Kardiomiopatia | Często | Często |
| Zastoinowa niewydolność serca | Często | Często |
| Wysięk osierdziowy | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia naczyniowe | | |
| Uderzenia gorąca | Często | Niezbyt często |
| Niedociśnienie | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| Ból klatki piersiowej | Często | Niezbyt często |
| Duszność | Często | Niezbyt często |
| Krwawienie z nosa | Często | Niezbyt często |
| Krwioplucie | Niezbyt często | Nieznana |
| Zapalenie gardła | Niezbyt często | Nieznana |
| Wysięk opłucnowy | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zapalenie płuc | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | |
| Nudności/wymioty | Bardzo często | Bardzo często |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej | Bardzo często | Często |
| Biegunka | Bardzo często | Często |
| Zaparcie | Często | Niezbyt często |
| Zapalenie przelyku | Często | Niezbyt często |
| Wrzód żołądka | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferaz | Często | Niezbyt często |
| Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Żółtaczką | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu | Niezbyt często | Nieznana |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | |
| Wyłysienie | Bardzo często | Często |
| Wysypka | Często | Nieznana |
| Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej | Nieznana | Nieznana |
| Zaburzenia płytek paznokciowych | Często | Niezbyt często |
| Świąd | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zapalenie mieszków włosowych | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Suchość skóry | Niezbyt często | Nieznana |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | |
| Ból pleców | Często | Niezbyt często |
| Ból mięśni | Często | Niezbyt często |
| Oslabienie mięśni | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | |
| Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Skąpomocz | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| Astenia/zmęczenie | Bardzo często | Często |
| Gorączka | Bardzo często | Często |
| Ból | Bardzo często | Często |
| Dreszcze | Bardzo często | Niezbyt często |
| Zawroty głowy | Często | Niezbyt często |
| Ból głowy | Często | Niezbyt często |
| Zmniejszenie masy ciała | Często | Niezbyt często |
| Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Złe samopoczucie | Niezbyt często | Nieznana |

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów tkanki miękkiej i łącznej oraz szpiczaka mnogiego przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, metaanaliz ani badań RCT poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych technologii medycznych w rozpatrywanych wskazaniach. Odnaleziono 2 publikacje stanowiące otwarte badania kliniczne I fazy (Mross 2004, Stroppa 2010), których głównym celem było określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD.

Ponadto, ze względu na fakt, że celem liposomowania doksorubicyny jest zmniejszenie m.in. jej kardiotoksycznych efektów ubocznych, przedstawiono również wyniki dotyczące kardiotoksyczności raportowane w przeglądach systematycznych dla antracyklin (w tym także dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej).

Na podstawie badania Mross 2004 stwierdzono, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Niemniej jednak, badana próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. u wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, u 4 wystąpiła progresja choroby (N=5, po 5 cyklach chemioterapii).

Smith 2010

Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczyła wczesnego i późnego ryzyka kardiotoksyczności przy zastosowaniu antracyklin w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, rakiem jajnika, chłoniakami, szpiczakiem i mięsakami. Do przeglądu włączono łącznie 55 randomizowanych prób klinicznych, z czego w czterech badaniach porównywano doksorubicynę liposomalną (pegylowaną i niepegylowaną) z konwencjonalną doksorubicyną u kobiet z rakiem piersi oraz u kobiet i mężczyzn ze szpiczakiem mnogim. W jednym porównywano doksorubicynę liposomalną z epirubicyną u kobiet z rozsiałym rakiem piersi.

Doksorubicyna liposomalna w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko klinicznie jawnej kardiotoksyczności (zdefiniowanej jako objawowa zastoinowa niewydolność serca), oraz subklinicznej kardiotoksyczności (zdefiniowanej jako bezobjawowy spadek LVEF) i jakiegokolwiek kardiotoksyczności (w przypadkach gdy niemożliwe było zakwalifikowanie wyników do poszczególnych grup). W badaniu porównującym doksorubicynę liposomalną z epirubicyną subkliniczna kardiotoksyczność była nieistotnie statystycznie większa w grupie doksorubicyny, w obu badaniach nie odnotowano przypadków klinicznie jawnej niewydolności serca. Jednocześnie nie znaleziono dowodów wskazujących na przewagę pomiędzy doksorubicyną liposomalną a konwencjonalną, jeśli chodzi o odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowite, podczas gdy przeżycia bez niepowodzenia leczenia i czas wolny od progresji choroby były znacząco dłuższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z epirubicyną, a przeżycie było porównywalne.

Van Dalen 2010

Publikacja przedstawia wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy wyników badań RCT związanych z występowaniem kardiotoksyczności po podaniu antracyklin u chorych leczonych z powodu nowotworów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 badań RCT porównujących epirubicynę z doksorubicyną konwencjonalną oraz 2 badania oceniające doksorubicynę liposomalną niepegylowaną (NPLD) i doksorubicyną konwencjonalną (DOX) względem kardiotoksyczności. Ponadto odnaleziono 1 badanie RCT dla porównania epirubicyna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana.

Metaanaliza wyników badań doksorubicyna vs. doksorubicyna liposomalna wykazała istotny statystycznie mniejszy odsetek występowania niewydolności serca (klinicznej i subklinicznej) u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 96 pacjentów w

grupie DOX i 89 w grupie NPLD (brak istotności statystycznej). Nie wykazano również różnic i.s. w ocenie przeżycia całkowitego.

Występowanie netropenii (4 stopień), nudności i wymiotów (>3 stopnia) odnotowywano i.s. częściej w w grupie DOX.

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Myocet

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kardiotoksyczność

Doksorubicyna i inne antracykliny mogą działać kardiotoksycznie. Ryzyko toksyczności wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej tych leków i jest większe u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie, napromienianiem śródpiersia lub istniejącą wcześniej chorobą serca.

Analiza kardiotoksyczności podczas badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi (wskazanie zarejestrowane dla ocenianej technologii) wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą, jaka wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną doksorubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoksyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco doksorubicynę.

Działania niepożądane

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet, do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

6. Analiza ekonomiczna

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

Korzyści zdrowotne

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie oszacowania korzyści zdrowotnych nie jest możliwe. W ocenianych wskazaniach nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania. We wskazaniu rejestracyjnym doksorubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m² p.c. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² p.c.

Koszty

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji w ocenianych wskazaniach. Według informacji otrzymanej od NFZ, w latach 2011 - 2013 **nie składano wniosków na refundację** doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C90.0 i C49.9. W związku z tym nie wskazano również kosztów refundacji NPDL w przedmiotowych rozpoznaniach.

Niemniej jednak wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu C34.8 wynosiła 10 701,6 zł, a wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód wynosi 240 mg. Stąd wartość jednej jednostki substancji czynnej wynosi 44,59 zł. Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób bezpośrednio powiązać rzeczywistych kosztów poniesionych przez płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL pacjenta, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej.

[Źródło: Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 - AOTM-OT-431-3/2014]

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

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ urzędowa cena produktu leczniczego Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559) wynosi 4 212 zł, co w przeliczeniu na mg daje: 42,12 zł (bez RSS).

6.1. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce na podstawie danych otrzymanych z NFZ. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Zgodnie danymi NFZ w latach 2011-2013 **nie składano wniosków na refundację** doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C90.0 i C49.9. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowych wskazaniach.

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

Urzędowa cena produktu leczniczego Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559) wynosi 4 212 zł (42,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy Myocet jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | UCZ | CHB | WLF | PO | WDŚ |
|---|---|---------------|------|--------|--------|-----------|------|
| Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | | | | | | | |
| Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg | zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów) | 5909990213559 | 4212 | 4422,6 | 4422,6 | bezpłatne | 0 zł |
| UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy | | | | | | | |
| Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych | | | | | | | |

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

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

7.2. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi i ChPL produktu Myocet, ceny substancji na podstawie Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach. Populację pacjentów z nowotworami MTM i szpiczkiem oszacowano na podstawie opinii eksperta, Krajowego Rejestru Nowotworów i danych uzyskanych od NFZ.

Tabela 22. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej u pacjentów z mięskami tkanek miękkich.

| Wariant | Dawkowanie* / mg/m ² | Cena za mg / PLN | długość leczenia w roku/dni | populacja |
|------------|---------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------|
| podstawowy | 30 | 42,12 | 5 | 20 |
| minimalny | 10 | 42,12 | 3 | 1 |
| maksymalny | 40 | 42,12 | 8 | 668 |

*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²

Tabela 23. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej u pacjentów z szpiczkiem mnogim.

| Wariant | Dawkowanie* / mg/m ² | Cena za mg / PLN | długość leczenia w roku/dni | populacja |
|------------|---------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------|
| podstawowy | 30 | 42,12 | 6 | 300 |
| minimalny | 10 | 42,12 | 4 | 1 |
| maksymalny | 40 | 42,12 | 8 | 1483 |

*przy średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²

7.3. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych.

Tabela 24. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

| Wskazanie | Wariant | Roczny koszt terapii / PLN |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Nowotwory złośliwe tkanek miękkich | podstawowy | 232 502,4 |
| | minimalny | 2 325,024 |
| | maksymalny | 16 566 571 |
| Szpiczak mnogi | podstawowy | 4 185 043 |
| | minimalny | 3100,032 |
| | maksymalny | 36 778 780 |

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

Nie odnaleziono danych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wnioskowanych wskazaniach.

7.5. Ograniczenia i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć na uwadze, iż z powodu trudności w określeniu liczebności populacji, dawkowania i czasu trwania terapii niniejsze dane mają charakter orientacyjny i nie stanowią wyników inkrementalnych. Roczne koszty stosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej mogą wynosić w wariancie podstawowym ok. 232,5 tys. PLN w przypadku pacjentów z nowotworami tkanej miękkich oraz od ok. 4,2 mln PLN w przypadku szpiczaka mnogiego.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, umiejscowienie nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogi).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma/plasma cell myeloma, łac. myeloma plasmocytucum, myeloma multiplex) oraz nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) to choroby nowotworowe, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji i akumulacji atypowych plazmocytoów w szpiku. Najczęstszą lokalizacją są kości płaskie, ale szpiczak może być również umiejscowiony w kościach długich, a także pozaszpikowo, w tym w tkankach miękkich.

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 4,5–5 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Unii Europejskiej w 2008 roku zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka i 20 998 chorych zmarło z tego powodu. W Polsce w 2010 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 1247 nowych zachorowań i 1123 zgonów. Poza rzadkimi przypadkami choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia chorych oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Mediana przeżycia wynosi obecnie 5–6 lat.

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) wywodzą się z komórek mezodermi, obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histiogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnicowanych do wysokodojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Nie odnaleziono odrębnych informacji odnoszących się bezpośrednio do nieokreślonych nowotworów złośliwych tkanki łącznej.

Opis wnioskowanej technologii

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowodorek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową.

Oceniana doksorubicyna liposomalna niepegylowana (NPLD) jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21.a oraz C.21.b. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Myocet, doksorubicynę liposomalną niepegylowaną należy stosować w skojarzeniu z cyklofosfamidem we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej stwierdzają, że w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego niekwalifikujących do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej najczęściej zaleca się stosowane schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Istnieje także możliwość stosowania klasycznych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, etopozyd i inne). W leczeniu opornych/nawrotowych postaci szpiczaka zaleca się głównie stosowanie schematów opartych na talidomidzie, lenalidomidzie, bortezomibie.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana zalecana jest w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka w schemat dwulekowym z bortezomibem.

Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje (w zależności od histologicznego typu nowotworu) stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamid, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów tkanki miękkiej i łącznej oraz szpiczaka mnogiego przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, metaanaliz ani badań RCT poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanych technologii medycznych w rozpatrywanych wskazaniach. Odnaleziono 2 publikacje stanowiące otwarte badania kliniczne I fazy (Mross 2004, Stroppa 2010), których głównym celem było określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD.

Ponadto, ze względu na fakt, że celem liposomowania doksorubicyny jest zmniejszenie m.in. jej kardiotoksycznych efektów ubocznych, przedstawiono również wyniki dotyczące kardiotoksyczności raportowane w przeglądach systematycznych dla antracyklin (w tym także dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej).

Na podstawie badania Mross 2004 stwierdzono, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Niemniej jednak, badana próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. u wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii. Częściową

odpowiedź na leczenie odnotowano u 1 pacjenta, u 4 wystąpiła progresja choroby (N=5, po 5 cyklach chemioterapii).

Smith 2010

Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczyła wczesnego i późnego ryzyka kardiotoxyczności przy zastosowaniu antracyklin w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, rakiem jajnika, chłoniakami, szpiczakiem i mięsakami. Do przeglądu włączono łącznie 55 randomizowanych prób klinicznych, z czego w czterech badaniach porównywano doksorubicynę liposomalną (pegylowaną i niepegylowaną) z konwencjonalną doksorubicyną u kobiet z rakiem piersi oraz u kobiet i mężczyzn ze szpiczakiem mnogim. W jednym porównywano doksorubicynę liposomalną z epirubicyną u kobiet z rozsiałym rakiem piersi.

Doksorubicyna liposomalna w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko klinicznie jawnej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako objawowa zastoinowa niewydolność serca), oraz subklinicznej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako bezobjawowy spadek LVEF) i jakiegokolwiek kardiotoxyczności (w przypadkach gdy niemożliwe było zakwalifikowanie wyników do poszczególnych grup). W badaniu porównującym doksorubicynę liposomalną z epirubicyną subkliniczna kardiotoxyczność była nieistotnie statystycznie większa w grupie doksorubicyny, w obu badaniach nie odnotowano przypadków klinicznie jawnej niewydolności serca. Jednocześnie nie znaleziono dowodów wskazujących na przewagę pomiędzy doksorubicyną liposomalną a konwencjonalną, jeśli chodzi o odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowite, podczas gdy przeżycia bez niepowodzenia leczenia i czas wolny od progresji choroby były znacząco dłuższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z epirubicyną, a przeżycie było porównywalne.

Van Dalen 2010

Publikacja przedstawia wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy wyników badań RCT związanych z występowaniem kardiotoxyczności po podaniu antracyklin u chorych leczonych z powodu nowotworów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 badań RCT porównujących epirubicynę z doksorubicyną konwencjonalną oraz 2 badania oceniające doksorubicynę liposomalną niepegylowaną (NPDL) i doksorubicyną konwencjonalną (DOX) względem kardiotoxyczności. Ponadto odnaleziono 1 badanie RCT dla porównania epirubicyna vs. doksorubicyna liposomalna niepegylowana.

Metaanaliza wyników badań doksorubicyna vs. doksorubicyna liposomalna wykazała istotny statystycznie mniejszy odsetek występowania niewydolności serca (klinicznej i subklinicznej) u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 96 pacjentów w grupie DOX i 89 w grupie NPDL (nie wykazano i.s.). Nie wykazano również różnic i.s. w ocenie przeżycia całkowitego.

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Myocet

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kardiotoxyczność

Doksorubicyna i inne antracykliny mogą działać kardiotoxycznie. Ryzyko toxyczności wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej tych leków i jest większe u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie, napromienianiem śródpiersia lub istniejącą wcześniej chorobą serca.

Analiza kardiotoxyczności podczas badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi (wskazanie zarejestrowane dla ocenianej technologii) wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą, jaka wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną doksorubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoxyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco doksorubicynę.

Działania niepożądane

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet, do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną.

W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Analiza wpływu na budżet

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

Urzędowa cena produktu leczniczego Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559) wynosi 4 212 zł (42,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy Myocet jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od NFZ, w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C90.0 i C49.9. W związku z powyższym, nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowych wskazaniach.

Rekomendacje kliniczne

Szpiczak mnogi

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego. Większość wytycznych uwzględnia zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka (schemat dwulekowy z bortezomibem).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C90.0

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka

Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana nie została uwzględniona w rekomendacjach i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Chemioterapia oparta o antracykliny rekomendowana jest jako leczenie wspomagające (dokсорubicyna konwencjonalna, epirubicyna, dokсорubicyna liposomalna pegylowana).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w rozpoznaniu C49.9.

9. Piśmiennictwo

- ABH 2012** HUNGRIA, Vania Tietsche de Moraes et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2012. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2013, vol.35, n.3, pp. 201-217. ISSN 1516-8484 <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v35n3/1516-8484-rbhh-35-3-0201.pdf>
- ACN 2013** Guidelines for the diagnosis and management of Myeloma within Anglia Cancer Network, March 2013
- AHS 2013** MULTIPLE MYELOMA, Alberta Health Services, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-003, Version 3, February 2013 <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>
- AOTM-OT-4351-16/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)
- AOTM-OT-431-33/2013** Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56 - AOTM-OT-431-33/2013
- AOTM-OT-431-29/2013** Levact (bendamustyna) w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-29/2013
- AOTM-OT-431-23/2011** Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków niezłośliwych Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej
- ASWCS 2012** Bowen R., Liposome-encapsulated Doxorubicin Hydrochloride (Myocet®) chemotherapy for ovarian cancer, Avon Somerset Wiltshire Cancer Services, ASWCS12 GYN016 v.1.1.a, 24.07.2012
- AWMF 2010** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Pneumologie 2010; 64, Supplement 2: e1–e164
- BCSH, UKMF 2013** Bird JM., et al., GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA, British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum, 2013 http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_izw_%283%29.pdf
- CCA 2013** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer, Cancer Council Australia, July 2013, http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer
- CCO 2010** Hicks LK., et al., Thalidomide in Multiple Myeloma. Evidence-Based Series #6-21. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), January 20, 2010 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=63146>
- CCO 2012** Chen C., et al., Lenalidomide in Multiple Myeloma. Evidence-Based Series 6-5. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), May 30, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137817>
- CCO 2013** Kouroukis CT., et al., Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma. Evidence-Based Series 6-18 Version 2. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), March 18, 2013 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14138>
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009;
- CCO 2012** Cancer Care Ontario "Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma and the Role of High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Support", Evidence-based Series 6-6 Version 2, 2012. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14148>
- CMKP 2011** Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
- ESMO 2012** Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- EMCN 2013** Williams C., et al., East Midlands Cancer Network Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma, EMCN-DC-0009-09, April 2013 <http://www.eastmidlandscancernetwork.nhs.uk/Library/EMCNDC000909Myelomaguidelinesv6.pdf>
- ESMO 2013** Moreau P. et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2013) doi: 10.1093/annonc/mdt297 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/16/annonc.mdt297.full.pdf+html>
- GE 2012** Ludwig H., et al., European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. *The Oncologist*, 2012, 17:1005 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/17/7/1005.full.pdf+html>
- Głogowska 2010** Głogowska I. et al., Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi — miejsce niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, supl A, A8–A17
- Hofheinz 2005** Hofheinz R.D. et al., Liposomal encapsulated anti-cancer drugs, *Anti-Cancer Drugs* 2005, 16:691–707, May 2005
- IHiT bd** Szpiczak plazmocytowy, Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>
- Jassem 2009** Jassem J., Krzakowski M, Nowotwory płuca i opłucnej; praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
- Kołodziej 2010** Kołodziej J., Marciniak M., Rak płuca, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- ESMO 2013** P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, H. Schouten, M. Mohty, M. Dimopoulos, M. Dreyling, Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi133-vi137.

- ESMO 2012** <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Multiple-Myeloma>
- MCCN 2013** Hines A., Chu P., Haematology CNG approved treatment guideline and algorithm – Symptomatic Multiple Myeloma (for those outside Myeloma 11), Merseyside and Cheshire Cancer Network, February 2012
<http://www.mccn.nhs.uk/fileuploads/File/Symptomatic%20multiple%20myeloma%20guideline%20and%20algorithm%20Feb%202012.pdf>
- MSAG 2012** Augustson B., et al., MULTIPLE MYELOMA, Clinical Practice Guideline. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia (MFA) <http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278=>
- NCCN 2007** Demetri G D et al., Soft tissue sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2007, National Comprehensive Cancer Network, 2007
- NCCN v2.2014** National Comprehensive Cancer Network. NCCN “Clinical Practice Guidelines In Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2014”. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma. Ver. 1.2014
- NCCN 2014** ‘Diagnosis and management of multiple myeloma’, National Comprehensive Cancer Network. NCCN “Clinical Practice Guidelines In Oncology.
- Mross 2003** Mross K et al., Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open label, single-dose study, Cancer Chemotherapy Pharmacology (2004) 54: 514-524, 2004
- PBCN 2011** Guideline for the Management of Patients with Myeloma. Pan Birmingham Cancer Network. March 2013
http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4d80a052358e980b280027d5/guideline_for_the_management_of_patients_with_myeloma_v2.0.pdf
- PGSz 2013** Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy i innych dyskracji plazmocytozy na rok 2013, *Acta Haematologica Polonica, Volume 44, Issue 1*, January-March 2013, Pages 3–47 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000078>
- PUO 2011** Rutkowski P., Krzakowski K., et al., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii, tom I, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011
- PUO 2011** Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii 2011
- PUO 2013** Krzakowski M., Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Polska Unia Onkologii 2013
- PUO 2013** Rutkowski P., Krzemieniecki K, Bębenek M i wsp. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013; tom I: 457-482.
- PGSz 2013** Dmoszyńska A, Walter-Croneck A. et al. Guidelines of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2013. *Acta Haematologica Polonica*. 2013;44:3–47. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581413000078>
- Ruka 2010** W. Ruka , P. Rutkowski, Problemy i perspektywy leczenia dorosłych chorych na mięsaki i czerniaki, *Journal of Oncology* 2010, vol. 60, Nr 5, st. 460–464
- Szczeklik 2013** Interna Szczeklik 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- Theodoulou 2004** Theodoulou M., Hudis C., Cardiac Profiles of Liposomal Anthracyclines; Greater Cardiac Safety versus Conventional Doxorubicin?; *CANCER* May 15, 2004 / Volume 100 / Number 10
- Van Dalen 2009** Van Dalen E.C. et al., Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub3

Załącznik 1.

| Kod | Lek |
|-------|---|
| C49.9 | carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, idarubicin, ifosfamidum, irinotecanum, methotrexatum, paclitaxelum, tamoxifenum, thiotepum, topotecanum wstrzyknięcie, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum, temozolomidum, |
| C90.0 | lenalidomid, bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, vincristinum, bendamustinum hydrochloridum, plerixaforum, |

Tabela 25. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C90.0 i C49.9.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Cena hurtowa brutto | Limitu finansowania | | |
|---|--|-----------------------|---|---------------------|-------|-------|
| Bendamustinum hydrochloridum | Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, 5909990802210 | 1115.0, Bendamustyna | 1701,00 | 1701,00 | | |
| | Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, 5909990802234 | | 6804,00 | 6804,00 | | |
| Bleomycini sulphas | Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiol.a 10 ml, 5909990946983 | 1003.0, Bleomycinum | 102,06 | 102,06 | | |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156 | 1005.0, Carboplatinum | 19,85 | 14,67 | | |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163 | | 44,00 | 44,00 | | |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170 | | 107,16 | 107,16 | | |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187 | | 202,99 | 176,00 | | |
| | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194 | | 283,50 | 283,50 | | |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015 | | 22,68 | 14,67 | | |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022 | | 48,76 | 44,00 | | |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039 | | 147,42 | 132,00 | | |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753 | | 197,32 | 176,00 | | |
| | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760 | | 283,50 | 283,50 | | |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726 | | 16,44 | 14,67 | | |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733 | | 49,34 | 44,00 | | |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740 | | 130,10 | 130,10 | | |
| | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990851058 | | 175,94 | 175,94 | | |
| | Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371 | | 156,90 | 132,00 | | |
| | Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388 | | 18,33 | 14,67 | | |
| | Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395 | | 45,36 | 44,00 | | |
| | Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401 | | 209,20 | 176,00 | | |
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418 | | 26,08 | 14,67 | | |
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425 | | 44,01 | 44,00 | | |
| | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432 | | 107,40 | 107,40 | | |
| | Cisplatinum | | Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813 | 1008.0, Cisplatinum | 9,48 | 9,48 |
| | | | Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820 | | 22,68 | 22,68 |
| Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837 | | 39,69 | 39,69 | | | |
| Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991069698 | | 9,41 | 9,41 | | | |
| Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991069704 | | 44,23 | 44,23 | | | |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600 | | 9,07 | 9,07 | | | |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631 | | 36,29 | 36,29 | | | |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648 | | 70,88 | 70,88 | | | |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745 | | 9,07 | 9,07 | | | |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990838752 | | 21,55 | 21,55 | | | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Cena hurtowa brutto | Limitu finansowania |
|---|---|--|---|----------------------|
| | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769 | | 36,29 | 36,29 |
| | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772 | | 70,31 | 70,31 |
| Cyclophosphamidum | Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814 | 1010.2, Cyclophosphamidum p.o. | 76,15 | 76,15 |
| | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913 | | 15,31 | 15,31 |
| | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019 | | 57,71 | 57,71 |
| Cytarabinum | Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990181216 | 1011.1, Cytarabinum 1011.2, Cytarabinum depocyste | 44,23 | 44,23 |
| | Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223 | | 88,45 | 88,45 |
| | Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935 | | 176,90 | 176,90 |
| | Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188 | | 8,84 | 8,84 |
| | Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084 | | 8,84 | 8,84 |
| | Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091 | | 44,23 | 44,23 |
| | Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107 | | 88,45 | 88,45 |
| | Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138 | | 176,90 | 176,90 |
| | Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.), 5909990154715 | | 11,58 | 11,58 |
| | Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990314515 | | 44,23 | 44,23 |
| | Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614 | | 88,45 | 88,45 |
| | DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990219278 | | 6633,90 | 6633,90 |
| Dacarbazinum | Dacarbazyn Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol.a 100 mg, 5909990466924 | 1012.0, Dacarbazinum | 206,57 | 162,76 |
| | Dacarbazyn Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol.a 200 mg, 5909990467020 | | 325,57 | 325,52 |
| | De imedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500 | | 162,78 | 162,76 |
| | De imedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807 | | 162,78 | 162,76 |
| | De imedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609 | | 325,57 | 325,52 |
| | De imedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708 | | 81,38 | 81,38 |
| Doxorubicinum | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990471010 | 1014.1, Doxorubicinum 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum | 11,48 | 9,07 |
| | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027 | | 38,56 | 38,56 |
| | Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml), 5909990235612 | | 11,48 | 9,07 |
| | Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711 | | 38,56 | 38,56 |
| | Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018 | | 1927,80 | 1927,80 |
| | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990429011 | | 9,07 | 9,07 |
| | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990429028 | | 45,36 | 45,36 |
| | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990614837 | | 90,72 | 90,72 |
| | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990614844 | | 181,44 | 181,44 |
| | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405 | | 16,89 | 9,07 |
| | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443 | | 31,75 | 18,14 |
| | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474 | | 40,82 | 40,82 |
| | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481 | | 108,86 | 108,86 |
| | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535 | | 145,15 | 145,15 |
| | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386 | | 7,71 | 7,71 |
| | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393 | | 38,57 | 38,57 |
| | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990851409 | | 141,75 | 141,75 |
| | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991030599 | | 18,14 | 18,14 |
| | Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559 | | 4422,60 | 4422,60 |
| | Epirubicini hydrochloridum | | Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497 | 1015.0, Epirubicinum |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503 | | 68,04 | 68,04 | |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527 | | 102,06 | 102,06 | |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534 | | 198,45 | 198,45 | |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541 | | 396,90 | 396,90 | |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313 | | 37,42 | 37,42 | |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320 | | 189,38 | 189,38 | |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337 | | 379,89 | 379,89 | |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Cena hurtowa brutto | Limitu finansowania |
|--|---|---|---------------------|---------------------|
| | Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344 | | 759,78 | 759,78 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373 | | 32,89 | 32,89 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990796380 | | 64,64 | 64,64 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397 | | 100,93 | 100,93 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403 | | 385,56 | 385,56 |
| | Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991029869 | | 195,05 | 195,05 |
| | Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275 | | 35,35 | 35,35 |
| | Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299 | | 190,21 | 190,21 |
| | Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305 | | 209,11 | 209,11 |
| | Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312 | | 389,37 | 389,37 |
| | Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (szklana), 5909990752416 | | 34,02 | 34,02 |
| | Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515 | | 145,15 | 145,15 |
| Etoposidum | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml, 5909990776016 | 1016.0, Etoposidum | 13,61 | 8,51 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776115 | | 22,68 | 17,01 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990776214 | | 45,36 | 34,02 |
| | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990776313 | | 90,72 | 68,04 |
| | Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083 | | 17,01 | 17,01 |
| Gemcitabinum | Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990832941 | 1020.0, Gemcitabinum | 179,03 | 104,33 |
| | Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990832958 | | 38,62 | 20,87 |
| | Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990832965 | | 391,23 | 208,66 |
| | Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990775200 | | 20,41 | 20,41 |
| | Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990775224 | | 72,58 | 72,58 |
| | Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.a 2 g, 5909990818143 | | 141,75 | 141,75 |
| | Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., 5909990765577 | | 19,28 | 19,28 |
| | Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol., 5909990765584 | | 73,71 | 73,71 |
| | Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol., 5909990924868 | | 130,41 | 130,41 |
| | Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., 5909990850297 | | 21,78 | 20,87 |
| | Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g, 1 fiol., 5909990850365 | | 67,31 | 67,31 |
| | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990976072 | | 20,86 | 20,86 |
| | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990976089 | | 104,33 | 104,33 |
| | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990976096 | | 147,42 | 147,42 |
| | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990976102 | | 208,66 | 208,66 |
| | Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990770052 | | 39,69 | 20,87 |
| Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990770076 | 198,45 | 104,33 | | |
| Gemsol | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990870998 | | 39,69 | 20,87 |
| | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990871032 | | 198,45 | 104,33 |
| | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990871049 | | 396,90 | 208,66 |
| | | | | |
| Idarubicini hydrochloridum | Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791 | 1022.0, Idarubicinum | 301,93 | 301,93 |
| | Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807 | | 603,86 | 603,86 |
| | Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990236114 | | 430,92 | 301,93 |
| Zavedos | Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990236213 | | 805,14 | 603,86 |
| | | | | |
| Ifosfamidum | Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118 | 1023.0, Ifosfamidum | 126,44 | 126,44 |
| | Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217 | | 228,50 | 228,50 |
| Interferonum alfa-2b | IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858118 | 1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b | 317,21 | 317,21 |
| | IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik), 5909990858217 | | 528,66 | 528,66 |
| Irinotecani hydrochloridum trihydricum | Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990645060 | 1025.0, Irinotecanum | 2064,26 | 2064,26 |
| | Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990645176 | | 249,26 | 249,26 |
| | Camppto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645183 | | 683,57 | 683,57 |
| | Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990739059 | | 21,46 | 21,46 |
| | Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990739066 | | 49,55 | 49,55 |
| | Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990911172 | | 281,23 | 281,23 |
| | Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990962600 | | 168,97 | 168,97 |
| | Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990766482 | | 39,69 | 39,69 |
| | Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990766499 | | 79,38 | 79,38 |
| | Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, | | 198,45 | 198,45 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Cena hurtowa brutto | Limitu finansowania |
|---|---|---|---------------------|---------------------|
| | 5909990766505 | | | |
| | Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg, 1 fiol.a 2 ml, 5909990871056 | | 37,99 | 37,99 |
| | Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990871087 | | 85,05 | 85,05 |
| | Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 7,5 ml, 5909990871124 | | 136,08 | 136,08 |
| | Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990871155 | | 266,49 | 266,49 |
| | Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990871162 | | 447,93 | 447,93 |
| Melphalanum | Alkeran, tabl. powl., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514 | 1098.0, Melphalanum | 306,65 | 306,65 |
| Methotrexatum | Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936 | 1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o | 396,90 | 396,90 |
| | Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726 | | 8,49 | 8,49 |
| | Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825 | | 16,99 | 16,99 |
| | Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924 | | 33,98 | 33,98 |
| | Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619 | | 17,00 | 16,99 |
| | Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346 | | 68,04 | 67,96 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990874347 | 1032.0, Paclitaxelum | 32,89 | 32,89 |
| | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990874361 | | 55,57 | 55,57 |
| | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990874385 | | 79,38 | 79,38 |
| | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990874408 | | 158,76 | 158,76 |
| | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990874446 | | 328,86 | 328,86 |
| | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990018383 | | 45,36 | 45,36 |
| | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990018390 | | 150,82 | 150,82 |
| | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990018406 | | 226,80 | 226,80 |
| | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990018420 | | 453,60 | 453,60 |
| | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990840267 | | 33,06 | 33,06 |
| | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990840274 | | 57,83 | 57,83 |
| | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990840281 | | 161,36 | 161,36 |
| | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909991037086 | | 92,99 | 92,99 |
| | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909991037093 | | 318,65 | 318,65 |
| | Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1szt. - 1 fiol. a 300 mg, 5909990422463 | | 505,20 | 505,20 |
| | Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol a 30 mg, 5909991060619 | | 56,70 | 56,70 |
| | Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol a 100 mg, 5909991060633 | | 170,10 | 170,10 |
| | Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990668878 | | 419,58 | 419,58 |
| | Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990976010 | | 44,23 | 44,23 |
| | Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,67 ml, 5909990976027 | | 146,29 | 146,29 |
| Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 43,33 ml, 5909990976034 | 885,65 | 885,65 | | |
| Plerixaforum | Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1,2 ml, 5909990728473 | 1126.0, Pleryksofor | 26399,52 | 26399,52 |
| Tamoxifenum | Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg, 30 tabl., 5909990127412 | 1036.0, Tamoxifenum | 18,14 | 18,14 |
| | Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt), 5909990775316 | | 10,50 | 10,50 |
| Temozolomidum | Blastomat, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909991034252 | 1080.0, Temozolomidum | 26,08 | 26,08 |
| | Blastomat, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909991034283 | | 104,33 | 104,33 |
| | Blastomat, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909991034320 | | 521,64 | 521,64 |
| | Blastomat, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909991034351 | | 730,30 | 730,30 |
| | Blastomat, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909991034382 | | 938,95 | 938,95 |
| | Blastomat, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909991034429 | | 1304,10 | 1304,10 |
| | Temodal, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909990672158 | | 229,07 | 147,19 |
| | Temodal, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909990672172 | | 1145,34 | 735,97 |
| | Temodal, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909990672196 | | 2863,35 | 1839,93 |
| | Temodal, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909990672219 | | 1603,48 | 1030,36 |
| | Temodal, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909990672233 | | 2061,61 | 1324,75 |
| | Temodal, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909990716999 | | 57,27 | 36,80 |
| | Temomedac, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 4037353009967 | | 37,42 | 36,80 |
| | Temomedac, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 4037353009974 | | 147,42 | 147,19 |
| | Temomedac, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 4037353009981 | | 735,97 | 735,97 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN | Grupa limitowa | Cena hurtowa brutto | Limitu finansowania |
|--|--|---|--|-------------------------|
| | Temomedac, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 4037353009998 | | 1020,60 | 1020,60 |
| | Temomedac, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 4037353010000 | | 1134,00 | 1134,00 |
| | Temomedac, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 4037353010017 | | 1575,13 | 1575,13 |
| | Temostad, kaps. twarde, 5 mg, 5 szt., 5909990805082 | | 25,52 | 25,52 |
| | Temostad, kaps. twarde, 20 mg, 5 szt., 5909990805105 | | 102,06 | 102,06 |
| | Temostad, kaps. twarde, 100 mg, 5 szt., 5909990805136 | | 489,89 | 489,89 |
| | Temostad, kaps. twarde, 140 mg, 5 szt., 5909990805150 | | 714,42 | 714,42 |
| | Temostad, kaps. twarde, 180 mg, 5 szt., 5909990805174 | | 918,54 | 918,54 |
| | Temostad, kaps. twarde, 250 mg, 5 szt., 5909990805198 | | 1275,75 | 1275,75 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909991061258 | | 26,08 | 26,08 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909991061265 | | 104,33 | 104,33 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909991061272 | | 521,64 | 521,64 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909991061289 | | 730,30 | 730,30 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909991061296 | | 938,95 | 938,95 |
| | Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909991061302 | | 1304,10 | 1304,10 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg, but. (5 szt.), 5909991054687 | | 37,71 | 36,80 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg, but. (5 szt.), 5909991054724 | | 150,82 | 147,19 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg, but. (5 szt.), 5909991054823 | | 754,11 | 735,97 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg, but. (5 szt.), 5909991054922 | | 1055,75 | 1030,36 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg, but. (5 szt.), 5909991054953 | | 1357,40 | 1324,75 |
| | Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg, but. (5 szt.), 5909991055004 | | 1885,28 | 1839,93 |
| | Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744701 | | 37,42 | 36,80 |
| | Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744725 | | 124,74 | 124,74 |
| | Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744749 | | 657,72 | 657,72 |
| | Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744763 | | 907,20 | 907,20 |
| | Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps. (but.), 5909990744787 | | 1134,00 | 1134,00 |
| Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps. (but.), 5909990746057 | 1587,60 | 1587,60 | | |
| Thiotepa | Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546 | 1037,0, Thiotepa | 606,69 | 551,12 |
| | Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553 | | 3674,16 | 3674,16 |
| Topotecanum | Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 5 fiol., 5909990223244 | 1038.1, Topotecanum inj. | 566,43 | 566,43 |
| | Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg, 1 fiol.a 17 ml, 5909990489626 | | 453,15 | 453,15 |
| | Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiol., 5909990845187 | | 102,06 | 102,06 |
| | Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg, 1 fiol., 5909990845194 | | 656,28 | 544,32 |
| | Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg, 1 fiol. a 4 ml, 5909990796595 | | 335,33 | 335,33 |
| | Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml, 5 fiol.a 4 ml, 5909990904297 | | 1672,65 | 1672,65 |
| | Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 5 fiol.a 1 ml, 5909990717125 | | 850,50 | 680,40 |
| | Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 5 fiol.a 4 ml, 5909990717149 | | 2721,60 | 2721,60 |
| | Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990924660 | | 82,22 | 82,22 |
| | Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990924677 | | 164,43 | 164,43 |
| | Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml, 5909990924684 | | 328,86 | 328,86 |
| | Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990984756 | | 103,20 | 103,20 |
| | Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml, 5909990984770 | | 335,33 | 335,33 |
| | Vinblas ini sulfas | | Vinblas in-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol s.subs. (+ rozp.), 5909990117321 | 1040,0, Vinblastinum |
| Vincristi ni sulfas | Vincris in-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol s.subs. (+ rozp.), 5909990117413 | 1041.0, Vincristinum | 272,16 | 272,16 |
| | Vincris ine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990669493 | | 27,22 | 27,22 |
| | Vincris ine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990669523 | | 131,54 | 131,54 |
| Vinoelbinum | Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617 | 1042.1, Vinoelbinum inj 1042.2, Vinoelbinum p.o. | 680,40 | 612,36 |
| | Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624 | | 3061,80 | 3061,80 |
| | Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016 | | 183,32 | 183,32 |
| | Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115 | | 274,97 | 274,97 |
| | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325 | | 782,46 | 612,36 |
| | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349 | | 1564,92 | 1564,92 |
| | Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045 | | 68,04 | 61,24 |
| | Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052 | | 306,18 | 306,18 |
| Lenalidomidum | Revlimid, kaps. twarde, 5 mg, 21 szt., 5909990086696 | 1120,0, Lenalidomid | 19063,59 | 19063,59 |
| | Revlimid, kaps. twarde, 10 mg, 21 szt., 5909990086702 | | 19987,75 | 19987,75 |
| | Revlimid, kaps. twarde, 15 mg, 21 szt., 5909990086764 | | 21082,76 | 21082,76 |
| | Revlimid, kaps. twarde, 25 mg, 21 szt., 5909990086771 | | 23190,67 | 23190,67 |

9.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: Medline (Ovid), (data dostępu 21.07.2014 r.)

| # | Wyszukiwana fraza | Wyniki |
|---|--|--------|
| 9 | 4 and 6 and 8 | 34 |
| 8 | multiple myeloma.mp. or exp multiple myeloma/ | 36295 |
| 7 | 5 and 6 | 10 |
| 6 | (non-pegylated or nonpegylated or (non and pegylated)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier] | 4766 |
| 5 | 3 and 4 | 1047 |
| 4 | exp doxorubicin/ | 43135 |
| 3 | 1 or 2 | 325459 |
| 2 | soft tissue.mp. or exp soft tissue/ | 76556 |
| 1 | connective tissue.mp. or exp connective tissue/ | 255068 |

Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: Embase (Ovid), (data dostępu 21.07.2014 r.)

| # | Wyszukiwana fraza | Wyniki |
|---|--|--------|
| 9 | 4 and 6 and 8 | 28 |
| 8 | multiple myeloma.mp. or exp multiple myeloma/ | 42754 |
| 7 | 5 and 6 | 23 |
| 6 | (non-pegylated or nonpegylated or (non and pegylated)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] | 3559 |
| 5 | 3 and 4 | 4098 |
| 4 | exp doxorubicin/ | 116729 |
| 3 | 1 or 2 | 338646 |
| 2 | soft tissue.mp. or exp soft tissue/ | 95933 |
| 1 | connective tissue.mp. or exp connective tissue/ | 248478 |

Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library (data dostępu 21.07.2014 r.)

| Lp. | Zapytanie | Wynik |
|-----|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Soft Tissue Neoplasms] explode all trees | 206 |
| #2 | MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees | 640 |
| #3 | #1 or #2 | 705 |
| #4 | soft tissue:ti,ab,kw or connective tissue:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3993 |
| #5 | tumor*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 84714 |
| #6 | #4 and #5 | 629 |
| #7 | #3 or #6 | 1079 |
| #8 | MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees | 3369 |
| #9 | doxorubicin*:ti,ab,kw or anthracycl*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 44423 |
| #10 | #8 or #9 | 1044 |
| #11 | liposom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 840 |
| #12 | #10 and #11 | 269 |
| #13 | #7 and #12 | 28 |
| #14 | nonpegylat*:ti,ab,kw or non pegylat*:ti,ab,kw or non-pegylat*:ti,ab,kw or encapsulat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 583 |

| | | |
|-----|-------------|----|
| #15 | #13 and #14 | 12 |
|-----|-------------|----|

9.2. Diagram selekcji badań

