



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Gemcytabina w rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: 13.2**

Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-26/2014

Warszawa, sierpień 2014 r.

Zastosowane skróty:

AE – ang. Adverse Event – zdarzenie niepożądane

CET - cetuksymab

CHMP – ang. Committee for Human Medicinal Products – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CT – ang. Computer Tomography – Tomografia Komputerowa/TK

CTCAE – ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTH – chemioterapia

ITT – ang. Intention To Treat – zgodnie z zaplanowanym leczeniem

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

mITT – ang. modified Intention To Treat – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją

MRI – ang. Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny/obrazowanie z zastosowaniem rezonansu magnetycznego

PICO – ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome – populacja, interwencja, komparator, wynik

PP – ang. Per Protocol – zgodnie z protokołem

RCT – ang. Randomized Clinical Trials – randomizowane badania kliniczne

RT/RTH – RadioTerapia

WHO – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Problem zdrowotny	5
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	6
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	7
2.2.1.	Interwencje	7
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	7
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	7
2.2.1.4.	Finansowanie w Polsce	8
2.2.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	9
3.	Opinie ekspertów	10
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	10
4.1.	Rekomendacje kliniczne	10
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
5.	Analiza kliniczna	12
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	12
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	13
5.3.	Ograniczenia analizy klinicznej	14
5.4.	Bezpieczeństwo	14
5.5.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	15
6.	Analiza ekonomiczna	15
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	15
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej	16
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej	16
6.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	16
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej	17
7.	Analiza wpływu na budżet	18
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	18
7.2.	Oszacowanie wielkości kosztów	18
7.3.	Ograniczenia i wnioski	18
8.	Podsumowanie	18
8.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	18
9.	Piśmiennictwo	21

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

11-04-2014

MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C13.2 (nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx), tylna ściana części krtaniowej gardła) 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:

1. Accord Healthcare Ltd.(Gemcitabine Accord)
2. Actavis Group PTC ehf. (Gitrabin, Gembin)
3. Caduceus Pharma Ltd. (Gemcitabine Caduceus Pharma)
4. Cancernova GmbH Onkologische Arzneimittel (Gemcitabin Cancernova)
5. CELON PHARMA Sp. z o.o. (Gemcel)
6. CSC Pharmaceuticals Handels GmbH (Gemcitabine CSC)
7. SymPhar Sp. z o.o. (Symtabin)
8. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Gemliquid, Gemsol)
9. Egis Pharmaceuticals PLC (Dercin, Gemcitabine EGIS)
10. Eli Lilly Nederland B.V. (Gemzar)
11. Fair-Med Healthcare GmbH (Gemcitabine Pharma-Data)
12. Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. (Gemcit)
13. Hospira UK Limited (Gemcitabine Hospira)
14. Lek Pharmaceuticals d.d. (Gemcitabine Sandoz)
15. medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH (Gemcitabine medac)
16. Mylan S.A.S. (Gemcitabine Mylan)
17. Sigillata Ltd (Gematata)
18. STADA Arzneimittel AG (Gemstad)
19. Strides Arcolab International Limited (Gemcitabine Strides)
20. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (Gemcitabine Teva)
21. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A. (Gemcitabine Polfa Łódź)
22. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. (Gemcitabine Polpharma)

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

C13.2 (nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx), tylna ściana części krtaniowej gardła)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C13.2 (nowotwór złośliwy części krtoniowej gardła (hypopharynx), tylna ściana części krtoniowej gardła) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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-PLD-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań gemcytabiny oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

W krtoniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, który zwykle ma średni (G II) lub wysoki (G I) stopień zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nie nabłonkowe występują w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtoniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty, rzadziej okolica zapierściana i tylna ściana gardła. Cechuje go miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem sąsiednich struktur (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko (PUO 2013).

Rak krtoniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem nabłonkowym narządów głowy i szyi.

Epidemiologia

Rak krtoniowej części gardła występuje w Polsce u około 370–380 osób rocznie (w większości u mężczyzn). Podstawowymi czynnikami rakotwórczymi są dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol (PUO 2013).

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi badanie histologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej w trakcie bezpośredniego wziernikowania narządu (badanie direktoskopowe lub fiberskopowe).

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego obowiązuje wykonanie następujących badań obrazowych:

- KT szyi;
- USG szyi z oceną węzłów chłonnych i przestrzeni przednagłośniowej;
- RTG klatki piersiowej w 2 projekcjach;
- KT klatki piersiowej (w przypadku masywnych przerzutów do węzłów chłonnych grupy III i IV szyi) (PUO 2013).

Klasyfikacja

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

Nazwa i opis cechy	Klasyfikacja
Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego – cecha T	<p>T_x – guz pierwotny nie może być oceniony</p> <p>T₀ – brak klinicznych cech guza pierwotnego</p> <p>T_{is} – rak in situ</p> <p>T₁ – guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtoniowej części gardła i osiagający w największym wymiarze < 2 cm</p> <p>T₂ – guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtoniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiaga w największym wymiarze > 2 cm, ale < 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani</p> <p>T₃ – guz osiaga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani bądź nacieka górny odcinek przełyku</p> <p>T_{4a} – guz nacieka chrząstkę tarczowatą lub pierścieniowatą, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich*</p> <p>T_{4b} – guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia</p>

Nazwa i opis cechy	Klasyfikacja
	*Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięśnie przedkrtaniowe i tłuszcz podskórny
Ocena węzłów chłonnych szyi – cecha N	<p>Nx – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione</p> <p>N0 – brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych</p> <p>N1 – przerzut w pojedynczym węzle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze < 3 cm</p> <p>N2 – przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:</p> <p>N2a – przerzut w pojedynczym węzle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm</p> <p>N2b – przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p> <p>N2c – przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm</p> <p>N3 – przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm</p>
Ocena przerzutów w odległych narządach – cecha M	<p>Mx – przerzuty odległe nie są ocenione</p> <p>M0 – przerzuty odległe nieobecne</p> <p>M1 – przerzuty odległe obecne</p>

Leczenie

Chorzy bez przerzutów odległych (M0):

- T1–2N0 – radykalna RTH (objęcie anatomicznego zakresu krtaniowej części gardła i krtani oraz układu chłonnego szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–72 Gy). W T2N0 przy dużej masie guza u chorych w dobrym stanie ogólnym celowe jest rozważenie CRTH (zasady i opcje leczenia zachowawczego jak w raku ustnej części gardła i krtani).
- T3–4aN0 – leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, lub radykalna CRTH, jako leczenie oszczędzające narząd (zasady jak w T1–2N0; schemat CTH jak w raku krtani i ustnej części gardła), pod warunkiem nienaciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz braku obturacji dróg oddechowych. Opcje leczenia zachowawczego jak w raku krtani i krtaniowej części gardła.
- Każde T, z wyjątkiem T4bN1–3 – leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, lub – jeżeli naciek nie obejmuje chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej – wyłączna CRTH (zasady jak w T3–4aN0). W przypadku masywnych zmian węzłowych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła i krtani N2–3). U chorych niekwalifikujących się do CRTH można rozważyć wyłączną RTH (np. hiperfrakcjonowana) lub w skojarzeniu z cetuksymabem. Wybór metody zależy od czynników związanych z nowotworem (masa guza, stopień zróżnicowania) oraz osobą chorego (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek). Ze względu na złe rokowanie preferowane są metody szczególnie agresywne.
- T4b i/lub N3, chorzy poza możliwościami leczenia o założeniu radykalnym (postępowanie zależne od zaawansowania raka, stopnia sprawności i odżywienia chorego) – paliatywna RTH (brak naciekania chrząstki tarczowatej, pierścieniowatej i przetok) lub paliatywna CTH (możliwość leczenia chirurgicznego albo napromieniania po uzyskaniu regresji) bądź leczenie objawowe.

Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) – paliatywna CTH lub RTH, lub leczenie objawowe, zależnie od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka (PUO 2013).

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla gemcytabiny:

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C13.2	bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazine, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, methotrexatum, paclitaxelum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbium, cetuksymab (program lekowy)

Za najbardziej odpowiedni komparator dla gemcytabiny uznano cisplatynę oraz cetuksymab. Cetuksymab jest finansowany w ramach programu lekowego obejmującego leczenie wskazania opisanego kodem ICD-10: C13.2, które jest tożsame z wnioskowanym wskazaniem. Ponadto cetuksymab jest wymieniany jako metoda leczenia w polskiej rekomendacji leczenia nowotworów głowy i szyi przygotowanych przez Polską

Unię Onkologii. Cisplatyna z kolei jest wymieniana jako zalecane leczenie w wytycznych NCCN z 2013 roku oraz przez eksperta klinicznego.

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań w podziale na zachorowania mężczyzn (M) i kobiet (K).

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
M	181	157	139	163	171	171	208	207	240	186	220	221	244	-	-	-
K	18	21	21	32	19	30	22	41	36	37	33	41	43	-	-	-
Σ	178	160	195	190	201	230	248	276	223	253	262	287	287	285	294	303

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 23.07.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

W tabeli poniżej zebrano podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii na przykładzie produktu Gemzar, Eli Lilly Nederland B.V.

Tabela 4. Opis ocenianej interwencji

Zarejestrowane dawki i postać	200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 5909990691616; 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 5909990691715;
Zalecana dawka	ChPL produktu leczniczego Gemzar podaje zalecenia dotyczące dawkowania wyłącznie w zarejestrowanych wskazaniach: gruczolakorak trzustki (1000 mg/m ² pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym), rak pęcherza moczowego (1000 mg/m ² pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną), NDRP (1000 mg/m ² pc., w 30-minutowym wlewie dożylnym w monoterapii lub 1250 mg/m ² pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną), rak jajnika (1000 mg/m ² pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w skojarzeniu z karboplatyną) oraz rak piersi (1250 mg/m ² pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w skojarzeniu z paklitakselem). Niedostępne są wiarygodne dane dotyczące dawkowania w ocenianym wskazaniu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, octan sodu, kwas solny, wodorotlenek sodu), karmienie piersią.
Interakcje z innymi produktami	Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z innymi lekami.
Lek sierocy	NIE

Źródło: ChPL Gemzar

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Oryginalny produkt leczniczy zawierający gemcytabinę, Gemzar, otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 10 grudnia 1996 r. na zasadzie procedury niecentralnej, na podstawie pozwolenia GEMZAR 200 mg: R/6916 oraz GEMZAR 1000 mg: R/6917. Ze względu na różnice w zakresie dopuszczonych charakterystyk produktu leczniczego wynikające z odmiennych decyzji podjętych przez państwa członkowskie preparat Gemzar został włączony do listy produktów podlegających harmonizacji ChPL zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE wraz ze zmianami (ChPL Gemzar).

FDA wyraziło zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych 15 maja 1996 r. na podstawie pozwolenia nr (NDA) 020509 w dawkach 200 mg oraz 1000 mg.

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U

pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania (ChPL Gemzar).

2.2.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

W praktyce klinicznej gemcytabina, oprócz zarejestrowanych wskazań, jest stosowana w Polsce również wśród pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca oraz z rakiem gruczołu krokowego.

Ponadto, na podstawie poprzednich ocen prowadzonych w AOTM, których przedmiotem była substancja czynna gemcytabina, można stwierdzić, że praktyka kliniczna dopuszcza stosowanie przedmiotowej substancji również wśród pacjentów z następującymi rozpoznaniem:

- nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy) (C24.1);
- rak nerkowo-komórkowy i rak miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym (C64);
- rak nerkowo-komórkowy wywodzący się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym (C65);
- gładkokomórkowy mięsak trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym (C54.8);
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina) (C81);
- chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (C82);
- chłoniak nieziarniczny rozlany (C83);
- obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84);
- inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego (C85).

Źródło: [Stanowisko RP 100/2014, Rekomendacja Prezesa AOTM 88/2014, Opinia RP nr 224/2013]

2.2.1.4. Finansowanie w Polsce

Tabela 5. Aktualny sposób finansowania gemcytabiny

Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena hurt. brutto	Limitu finans.
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 sporz. r-u do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990976072		20,86	20,86
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporz. r-u do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990976089		104,33	104,33
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporz. r-u do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990976096		147,42	147,42
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporz. r-u 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

Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena hurt. brutto	Limitu finans.
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990770076		198,45	104,33
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		396,9	208,66

2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Dokument, Nr i data wydania	Stanowisko RP/ Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2014 z dnia 24.03.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (Nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie: Rak brodawki Vatera jest rzadko występującym nowotworem i nie ma badań gemcytabiny w tak ograniczonej populacji. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia gemcytabiną nowotworów dróg żółciowych oraz 1 rekomendację refundacyjną dla gemcytabiny u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera, zalecającą finansowanie gemcytabiny w ocenianym wskazaniu.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 88/2014 z dnia 24.03.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C24.1 (nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy)) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2014 z dnia 28.01.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Rada przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. Uzasadnienie: Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9 – rak krtani, C69, C69.9 – nowotwór złośliwy oka oraz C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach. Odnaleziono natomiast przekonujące dowody naukowe potwierdzające się w praktyce klinicznej, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na: C64 – raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym, C65 – raka nerkowo-komórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym, oraz C54.8 – gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym.
Rekomendacja Prezesa AOTM z dnia 28.01.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9 - Krtań, nie określona, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa oraz C69.9 - Oko, nie określone. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz we wskazaniu C69 - Nowotwór złośliwy oka, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnaleziono dowody naukowe, znajdujące odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, wskazują, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym, raka nerkowo-komórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym oraz gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym.

Dokument, Nr i data wydania	Stanowisko RP/ Rekomendacja Prezesa AOTM
	Większość ekspertów klinicznych wypowiedziała się pozytywnie na temat finansowania ze środków publicznych gemcytabiny we wskazaniach: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22.07.2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacji we wskazaniach pozarejestrowanych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13: Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina) – ICD-10: C81; Chłoniak niezziarniczny guzkowy (grudkowy) – ICD-10: C82; Chłoniak niezziarniczny rozlany – ICD-10: C83; Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T – ICD-10: C84; Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezziarniczego – ICD-10: C85. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji. Uzasadnienie: Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka niezziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej. (...) Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie, zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.

3. Opinie ekspertów

Tabela 7. Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego

Pytanie	Odpowiedź
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Cisplatyna, fluorouracyl, docetaksel, metotreksat (wymienione leki – monoterapia lub wielolekowe schematy)
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Nie dotyczy – wartość gemcytabiny stosowanej u chorych na nowotwory gardła nie jest naukowo udowodniona i ma znaczenie eksperymentalne.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Cisplatyna, fluorouracyl, docetaksel, metotreksat
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem +/- docetaksel
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Cisplatyna w skojarzeniu z fluorouracylem
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione
Szacowana populacja z podanym wskazaniem u których technologia może być stosowana	Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione
Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione
Dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, w podanym wskazaniu.	Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków nie jest uzasadnione

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczący terapii nowotworów gardła. Cztery rekomendacje (PUO, ESMO, NCCN, NCI) nie wymieniają gemcytabiny jako opcji leczenia pacjentów. Jedna z rekomendacji (azjatycka) zaleca stosowanie gemcytabiny u pacjentów z nawrotami choroby lub przerzutami, u których nie jest możliwe stosowanie chemioterapii dwulekowej w oparciu o pochodne platyny i cetuksymab. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla gemcytabiny w przedmiotowym wskazaniu.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 8. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy rekomendacji, przedmiot	Rekomendacja
Wytyczne leczenia pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Polska Unia Onkologii (PUO)	Chorzy bez przerzutów odległych (M0): T1–2N0 – radykalna RTH (objęcie anatomicznego zakresu kraniowej części gardła i krtani oraz układu chłonnego szyi, frakcjonowanie konwencjonalne 1,8–2,0 Gy dziennie, dawka całkowita 70–

Autorzy rekomendacji, przedmiot	Rekomendacja
<p>2013)</p> <p>Przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów gardła.</p>	<p>72 Gy). W T2N0 przy dużej masie guza u chorych w dobrym stanie ogólnym celowe jest rozważenie CRTH (zasady i opcje leczenia zachowawczego jak w raku ustnej części gardła i krtani).</p> <p>T3–4aN0 – leczenie chirurgiczne (laryngofaryngektomia) + uzupełniająca RTH lub CRTH, w zależności od patomorfologicznych czynników rokowniczych, lub radykalna CRTH jako leczenie oszczędzające narząd (zasady jak w T1–2N0; schemat CTH jak w raku krtani i ustnej części gardła), pod warunkiem nienaciekania chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej oraz braku obturacji dróg oddechowych. Opcje leczenia zachowawczego jak w raku krtani i krtaniowej części gardła.</p> <p>Każde T, z wyjątkiem T4bN1–3 – leczenie chirurgiczne jak wyżej + CND + uzupełniająca RTH lub CRTH, lub – jeżeli naciek nie obejmuje chrząstki tarczowatej i pierścieniowatej – wyłączna CRTH (zasady jak w T3–4aN0). W przypadku masywnych zmian węzłowych możliwe jest rozważenie indukcyjnej CTH (jak w raku ustnej części gardła i krtani N2–3). U chorych niekwalifikujących się do CRTH można rozważyć wyłączną RTH (np. hiperfrakcjonowana) lub w skojarzeniu z cetuksymabem. Wybór metody zależy od czynników związanych z nowotworem (masa guza, stopień zróżnicowania) oraz osobą chorego (stopień sprawności, stan odżywienia, wiek). Ze względu na złe rokowanie preferowane są metody szczególnie agresywne.</p> <p>T4b i/lub N3, chorzy poza możliwościami leczenia o założeniu radykalnym (postępowanie zależne od zaawansowania raka, stopnia sprawności i odżywienia chorego) – paliatywna RTH (brak naciekania chrząstki tarczowatej, pierścieniowatej i przetok) lub paliatywna CTH (możliwość leczenia chirurgicznego albo napromieniania po uzyskaniu regresji) bądź leczenie objawowe.</p> <p>Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) – paliatywna CTH lub RTH, lub leczenie objawowe, zależnie od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka.</p> <p>Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu gemcytabiny.</p>
<p>Wytyczne leczenia pacjentów z nowotworami gardła. National Cancer Institute, (NCI 2014) Przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów gardła.</p>	<p>Żadna z metod leczenia nie może być rekomendowana jako standard leczenia. Mimo iż w literaturze spotkać można zastosowanie i wielu technologii nie przeprowadzono dotąd wysokiej jakości badań z użyciem którejkolwiek z nich. Wybór metody leczenia zależy od indywidualnego stanu pacjenta.</p> <p>Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu gemcytabiny.</p>
<p>Wytyczne leczenia pacjentów z nowotworami głowy i szyi. National Comprehensive Cancer Network, Stany Zjednoczone (NCCN 2013) Przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów gardła.</p>	<p>Ogólne zalecenia dotyczące terapii pacjentów z nowotworami gardła:</p> <p>Rekomendacje dotyczące chemioterapii:</p> <p>Chemioterapia + jednoczesna radioterapia:</p> <p>Cisplatyna w wysokich dawkach (kat. 1); Cetuksymab (kat. 1); Karboplatyna/infuzje 5-fluorouracylu (kat. 1); 5-fluorouracyl/hydroksymocznik; Cisplatyna/paklitaksel; Cisplatyna/infuzje 5-fluorouracylu; Karboplatyna/paklitaksel (kat. 2B); Cisplatyna / 1 x tydzień 40 mg/m² (kat. 2B)</p> <p>Chemioterapia + radioterapia indukcyjna lub sekwencyjna:</p> <p>Docetaksel/cisplatyna/5-fluorouracyl (kat. 1); Paklitaksel/cisplatyna/infuzje 5-fluorouracylu</p> <p>Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu gemcytabiny.</p>
<p>Azjatyckie wytyczne leczenia nowotworów głowy i szyi. Przegląd systematyczny literatury (DCruz 2013)</p>	<p>Stadium I</p> <p>Rekomenduje się stosowanie radioterapii jako głównej metody leczenia pacjentów.</p> <p>Stadium II, III, IVA i IVB</p> <p>Rekomenduje się radioterapię w połączeniu z leczeniem systemowym. W pierwszej kolejności rekomenduje się chemioterapię wielolekową, w drugiej monoterapię cetuksymabem.</p> <p>Stadium III i IV</p> <p>Rekomenduje się stosowanie schematu TPF (taksan-platyna-5-fluorouracyl), po którym podaje się cetuksymab + radioterapię lub cisplatynę + radioterapię.</p> <p>Choroba nawrotowa lub z przerzutami</p> <p>Rekomenduje się chemioterapię w oparciu o platynę (2-lekową) najczęściej z cetuksymabem. W przypadku gdy koszty takiej terapii są zbyt wysokie można stosować monoterapię z użyciem jednego z następujących leków: platyna, taksan, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna, gemcytabina, cetuksymab.</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot	Rekomendacja
	Rekomendacja zaleca stosowanie gemcytabiny u pacjentów z nawrotami choroby lub przerzutami, u których nie jest możliwe stosowanie chemioterapii dwulekowej w oparciu o pochodne platyny i cetuksymab.
Wytyczne leczenia pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Europa (ESMO 2010). Przedstawiono rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów gardła.	U pacjentów z wczesnym stanem choroby (I-II) stosuje się radioterapię lub operacyjne usunięcie guza. U pacjentów z III–IV stopniu zaawansowania choroby leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne z rekonstrukcją, po którym stosuje się radioterapię. W przypadku pacjentów, u których ryzyko nawrotu choroby, ocenione w trakcie operacji, uznane zostanie za wysokie stosuje się chemioterapię na bazie platyny [IA] Rekomendacja nie wspomina o stosowaniu gemcytabiny.

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 gemcytabiny we wskazaniu opisanym kodem ICD-10 C13.2.

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: 4.08.2014.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 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.

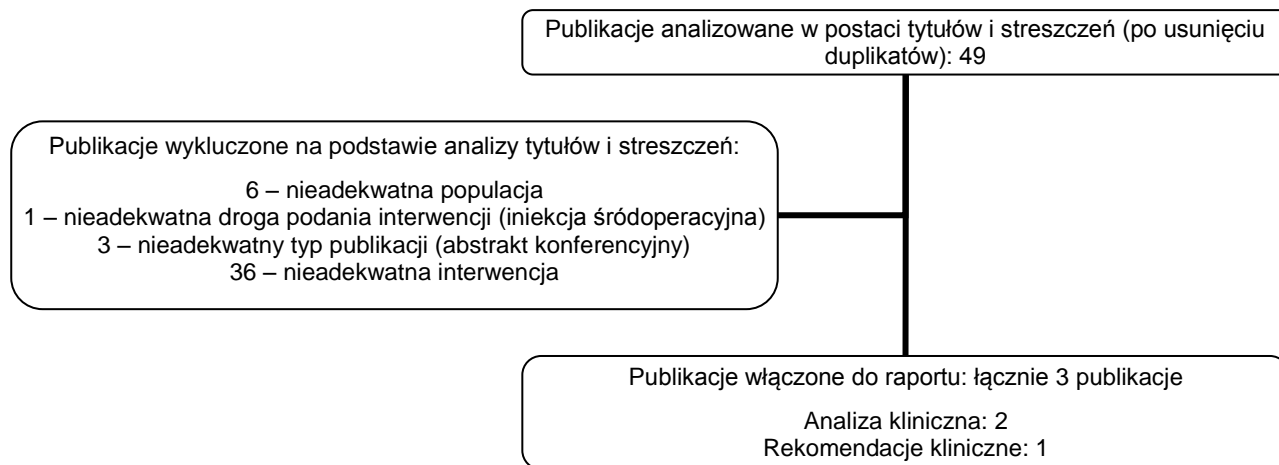
Tabela 9 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
Populacja: pacjenci z nowotworem złośliwym umiejscowionym w tylnej	-

Opis	Komentarz
ścianie części kraniowej gardła (jeśli nie podano wyników dla subpopulacji w badaniach z populacją zdefiniowaną szerzej niż wnioskowana, pacjenci z wnioskowanym wskazaniem muszą stanowić, co najmniej 50% populacji badania)	
<u>Interwencja:</u> gemcytabina	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy włączone zostaną 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, włączone zostaną 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.	-

Publikacje spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem, zgodnie z przedstawionym poniżej schematem. Na drodze przeglądu systematycznego po usunięciu duplikatów zidentyfikowano 49 publikacji, z których ostatecznie do raportu włączono 3 publikacje.

Rysunek 1. Schemat PRISMA



5.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (Specenier 2009 i Specenier 2007) oraz jedną rekomendację kliniczną (DCruz 2013). Jakość odnalezionych dowodów należy ocenić, jako niską (nierandomizowane badania prospektywne II fazy).

Publikacja Specenier 2007 stanowi opis jednoramiennego, jednośrodkowego badania II fazy oceniającego skuteczność jednoczesnej chemioterapii gemcytabiną oraz radioterapii u chemonaiwnych pacjentów z nowotworem głowy lub szyi. U większości pacjentów (>80%) występował nowotwór nieoperacyjny. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem o lokalizacji w kraniowej części gardła stanowili 17/26 badanej populacji. Gemcytabina podawana była w dawce 100 mg/m² na dwie godziny przed zastosowaniem radioterapii. Mediana tygodniowych cykli podania gemcytabiny w badaniu wyniosła 7 (zakres: 2–8) a mediana dawki otrzymanej radioterapii 70Gy (66–84,75). Mediana czasu trwania terapii wyniosła 50 dni (zakres 37–56 dni).

Jeden z pacjentów odmówił przyjmowania gemcytabiny po dwóch cyklach leczenia, u pacjenta kontynuowano wyłącznie radioterapię.

U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (u 50% częściową odpowiedź, a u kolejnych 50% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 46 miesięcy. W 3 roku obserwacji przeżycie całkowite wyniosło 27%. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 5 dni a średnia 13,6 dni (zakres: 0–76 dni) (Specenier 2007).

W publikacji Specenier 2009 pacjenci z nowotworem złośliwym części krtaniowej gardła stanowili ponad 50% (17/27) populacji ramienia jednoczesnej chemioradioterapii (CRT), w drugim ramieniu badania, ramieniu terapii sekwencyjnej (ST) pacjenci z wnioskowanym wskazaniem stanowili jedynie 29% populacji (9/31); w związku z tym ramię ST zostało wyłączone z niniejszego przeglądu systematycznego. W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji stwierdzono, iż pacjenci ramienia CRT i pacjenci opisani w publikacji Specenier 2007 stanowią tę samą grupę pacjentów. W związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników badania.

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowe ograniczenie stanowi niska jakość dostępnych dowodów skuteczności klinicznej. Do analizy włączono wyniki jednego jednoramiennego badania, które prowadzone było bez randomizacji i wyłącznie w jednym ośrodku.

Ponadto populacja badania była szersza niż populacja wnioskowana, jednakże pacjenci ze wskazaniem wnioskowanym stanowili większość populacji.

5.4. Bezpieczeństwo

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Gemzar:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AIAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skóra występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (w stopniu 3. lub 4.), wymienione w ChPL Gemzar, zostały wyodrębnione z badań, w których gemcytabina podawana była w terapii skojarzonej z karboplatiną (w raku piersi) lub cisplatyną (w raku pęcherza moczowego). Zalicza się do nich niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, leukopenię, gorączkę neutropeniczną, zmęczenie, biegunkę, neuropatię nerwów ruchowych, neuropatię nerwów czuciowych, krwotok, zakażenia bez neutropenii.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

Tabela 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych podczas badań klinicznych

Układ, narząd	Częstość	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu krzepnięcia	Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%)	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Brak łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, bezsenność, senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia	Kaszel, zapalenie błony śluzowej śródpiersia
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, nudności	Biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AIAT) i fosfatazy zasadowej	Zwiększenie stężenia bilirubiny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie	Świąd, potliwość
Zaburzenia mięśniowo-	-	Ból pleców, ból mięśni

Układ, narząd	Częstość	
	Bardzo często	Często
szkieletowe i tkanki łącznej		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwiomocz, łagodny białkomocz	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem. Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.	Gorączka, osłabienie, dreszcze

Źródło: opracowanie własne na podstawie: ChPL Gemzar

W publikacji Specenier 2007 raportowano następujące zdarzenia niepożądane: 1 przypadek neutropenii o 3 stopniu ciężkości; 1 przypadek anemii o 3 stopniu ciężkości. Pozostałe zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości obejmowały: zapalenie błony śluzowej (22/26; 85%), zapalenie skóry (18/26; 69%), zapalenie gardła i/lub przełyku (21/26; 81%). Spadek masy ciała pacjentów o więcej niż 5% masy początkowej wystąpił u 16/26 (62%) pacjentów, a o więcej niż 10% u 8/26 (31%) pacjentów (Specenier 2007).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny na stronach URPL, EMA ani FDA.

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (Specenier 2009 i Specenier 2007). Publikacja Specenier 2007 stanowi opis jednoramiennego, jednoosrodkowego badania II fazy oceniającego skuteczność jednoczesnej chemioterapii gemcytabiną oraz radioterapii u chemo-naïwnych pacjentów z nowotworem głowy lub szyi. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem o lokalizacji w krtaniowej części gardła stanowili 17/26 badanej populacji. Gemcytabina podawana była w dawce 100 mg/m² na dwie godziny przed zastosowaniem radioterapii. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 50 dni (zakres 37–56 dni). Jeden z pacjentów odmówił przyjmowania gemcytabiny po dwóch cyklach leczenia, u pacjenta kontynuowano wyłącznie radioterapię.

U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (u 50% częściową odpowiedź, a u kolejnych 50% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 46 miesięcy. W 3 roku obserwacji przeżycie całkowite wyniosło 27%. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 5 dni, a średnia 13,6 dni (zakres: 0–76 dni) (Specenier 2007).

W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji stwierdzono, iż pacjenci ramienia chemioradioterapii publikacji Specenier 2009 i pacjenci opisani w publikacji Specenier 2007 stanowią tę samą grupę pacjentów. W związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników badania.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną gemcytabiny w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania gemcytabiny w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o gemcytabinę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C13.2 (nowotwór złośliwy części kraniowej gardła (hypopharynx) – tylna ściana części kraniowej gardła).

Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiednie komparatory dla gemcytabiny uznano następujące terapie: cisplatyna, cisplatyna + 5-fluorouracyl, cetuksymab.

Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy, ze względu na brak dopłaty pacjenta do świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 dzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest różna długość trwania terapii ze względu zarówno na czas trwania cyklu terapii dla porównywanych interwencji, jak również różną liczbę cykli, którym poddawani są poszczególni pacjenci.

Dyskontowanie

Z uwagi na to, że przyjęty horyzont czasowy jest krótszy od jednego roku, odstąpiono od dyskontowania poniesionych kosztów.

Koszty

W skład terapii pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: 13.2 wchodzić mogą różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

6.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 11 Zestawienie korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem gemcytabiny u pacjentów z nowotworem złośliwym części kraniowej gardła (hypopharynx) – tylna ściana części kraniowej gardła

Efekty zdrowotne	Wynik
Specenier 2007	
Odpowiedź na leczenie ogółem	100%
Całkowita odpowiedź na leczenie	50%
Częściowa odpowiedź na leczenie	50%
Mediana przeżycia całkowitego	46 miesięcy
Przeżycie w 3 roku obserwacji	27%
Mediana czasu hospitalizacji	5 dni
Średni czas hospitalizacji	13,6 dnia
Działania niepożądane	

Efekty zdrowotne	Wynik
ChPL	
Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%)	Bardzo często
Duszność – zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia	Bardzo często
Wymioty, nudności	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT iAIAT) i fosfatazy zasadowej	Bardzo często
Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem, łysienie	Bardzo często
Krwiomocz, łagodny białkomocz	Bardzo często
Objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często
Brak łaknienia	Często
Ból głowy, bezsenność, senność	Często
Kaszel, zapalenie błony śluzowej śródpiersia	Często
Biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie	Często
Zwiększenie stężenia bilirubiny	Często
Świąd, potliwość	Często
Ból pleców, ból mięśni	Często
Gorączka, osłabienie, dreszcze	Często
Specenier 2007	
Neutropenia o 3. Stopniu ciężkości	1/26
Anemia o 3. Stopniu ciężkości	1/26
zapalenie błony śluzowej o 3 lub 4 stopniu ciężkości	22/26 (85%)
zapalenie skóry o 3 lub 4 stopniu ciężkości	18/26 (69%)
zapalenie gardła i/lub przełyku o 3 lub 4 stopniu ciężkości	21/26 (81%)
Spadek masy ciała pacjentów o więcej niż 5% masy początkowej	16/26 (62%)
Spadek masy ciała pacjentów o więcej niż 10% masy początkowej	8/26 (31%)

Tabela 12. Podsumowanie kosztów na 1 dzień terapii (Średnia powierzchnia ciała pacjenta - 1,84 m²; założenie na podstawie danych o średnim wzroście mężczyzn w Polsce wynoszącym w 2001 roku 1,774 m).

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (ChPL)	Koszty leku / 1 mg / PLN (min-max) (Obwieszczenie MZ)	Koszt 1 dnia terapii/ PLN (min-max)
Gemcytabina	100 mg/m ² /dzień	0,0908 (0,0382–0,1044)	16,71 (7,03–19,21)
Cisplatyna	100 (50–120) mg/m ² /dzień	0,8345 (0,7031–0,9480)	153,55 (64,69–209,32)
Cisplatyna + 5-fluorouracyl	15–20 mg/m ² /dzień 200–600 mg/m ² /dzień	0,8345 (0,7031–0,9480) 0,0207 (0,0145–0,0765)	48,99 (24,74–119,34)
Cetuksymab	250–400 mg/m ² /dzień	8,9586	4120,96 (4120,96–6593,53)

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania gemcytabiny w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem. Celem analizy było oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o gemcytabinę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C13.2 (nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx) – tylna ściana części krtaniowej gardła). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskiem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiednie komparatory dla gemcytabiny uznano następujące terapie: cisplatyna, cisplatyna + 5-fluorouracyl, cetuksymab. W związku z tym, że nie jest znane dokładne dawkowanie i długość czasu trwania poszczególnych terapii zdecydowano o podsumowaniu kosztów przypadających na 1 dzień trwania leczenia. Zastosowanie gemcytabiny wiąże się z kosztami rzędu 16 zł (7–19); cisplatyny rzędu 154 zł (65–209), cisplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem 49 zł (25–119) a cetuksymabu 4121 zł (4121–6594).

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 gemcytabiny we wskazaniu C13.2. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem gemcytabina stosowana może być sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami klinicznymi, ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ, średniego czasu trwania terapii z badania Specenier 2007 oraz populacji oszacowanej na podstawie danych dostarczonych przez KRN. Mediana otrzymanych cykli chemioterapii wyniosła 7, zakres (2–8).

Tabela 13. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania gemcytabiny u pacjentów z przedmiotowym wskazaniem

Wariant	Dawkowanie	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	100 mg/m ² /dzień	0,0908	7	1
minimalny	100 mg/m ² /dzień	0,0382	2	1
maksymalny	100 mg/m ² /dzień	0,1044	8	303

7.2. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 14. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
podstawowy	117
minimalny	14
maksymalny	46 564

7.3. 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.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowanie gemcytabiny będzie się wiązało z nakładami rocznymi rzędu 117 PLN (14–46 564) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C13.2.

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

W krtaniowej części gardła najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, który zwykle ma średni (G II) lub wysoki (G I) stopień zróżnicowania. Inne raki oraz nowotwory nienabłonkowe występują w tej lokalizacji bardzo rzadko. Najczęstszą lokalizacją raka krtaniowej części gardła jest zachyłek gruszkowaty, rzadziej okolica zapierściana i tylna ściana gardła. Cechuje go miejscowy wzrost z wczesnym naciekaniem sąsiednich struktur (przede wszystkim krtani) i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Przerzuty odległe występują względnie rzadko. Rak krtaniowej części gardła jest najgorzej rokującym nowotworem nabłonkowym narządów głowy i szyi

Alternatywne technologie medyczne

Za najbardziej odpowiedni komparator dla gemcytabiny uznano cisplatynę oraz cetuksymab. Cetuksymab jest finansowany w ramach programu lekowego obejmującego leczenie wskazania opisanego kodem ICD-10: C13.2, które jest tożsamy z wnioskowanym wskazaniem. Ponadto cetuksymab jest wymieniany jako metoda leczenia w polskiej rekomendacji leczenia nowotworów głowy i szyi przygotowanych przez Polską Unię Onkologii. Cisplatyna z kolei jest wymieniana jako zalecane leczenie w wytycznych NCCN z 2013 roku oraz przez eksperta klinicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (Specenier 2009 i Specenier 2007). Publikacja Specenier 2007 stanowi opis jednoramiennego, jednoośrodkowego badania II fazy oceniającego skuteczność jednoczesnej chemioterapii gemcytabiną oraz radioterapii u chemo-naïwnych pacjentów z nowotworem głowy lub szyi. Pacjenci z zaawansowanym nowotworem o lokalizacji w krtaniowej części gardła stanowili 17/26 badanej populacji. Gemcytabina podawana była w dawce 100 mg/m² na dwie godziny przed zastosowaniem radioterapii. Mediana czasu trwania terapii wyniosła 50 dni (zakres 37–56 dni). Jeden z pacjentów odmówił przyjmowania gemcytabiny po dwóch cyklach leczenia, u pacjenta kontynuowano wyłącznie radioterapię.

U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (u 50% częściową odpowiedź, a u kolejnych 50% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 46 miesięcy. W 3 roku obserwacji przeżycie całkowite wyniosło 27%. Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 5 dni a średnia 13,6 dni (zakres: 0–76 dni) (Specenier 2007).

W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji stwierdzono, iż pacjenci ramienia chemioradioterapii publikacji Specenier 2009 i pacjenci opisani w publikacji Specenier 2007 stanowią tę samą grupę pacjentów. W związku z tym odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników badania.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem gemcytabiny należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuca), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki, to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących terapii nowotworów gardła. Cztery rekomendacje (PUO, ESMO, NCCN, NCI) nie wymieniają gemcytabiny, jako opcji leczenia pacjentów. Jedna z rekomendacji (azjatycka) zaleca stosowanie gemcytabiny u pacjentów z nawrotami choroby lub przerzutami, u których nie jest możliwe stosowanie chemioterapii dwulekowej w oparciu o pochodne platyny i cetuksymab.

Analiza ekonomiczna

Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania gemcytabiny w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem. Celem analizy było oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o gemcytabinę u pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C13.2 (nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx) – tylna ściana części krtaniowej gardła). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz wnioskiem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej za najbardziej odpowiednie komparatory dla gemcytabiny uznano następujące terapie: cisplatyna, cisplatyna + 5-fluorouracyl, cetuksymab. W związku z tym, że nie

jest znane dokładne dawkowanie ani długość czasu trwania poszczególnych terapii, zdecydowano o podsumowaniu kosztów przypadających na 1 dzień trwania leczenia. Zastosowanie gemcytabiny wiąże się z kosztami rzędu 16 zł (7–19); cisplatyny rzędu 154 zł (65–209), cisplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem 49 zł (25–119) a cetuksymabu 4121 zł (4121–6594).

Analiza wpływu na budżet

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowanie gemcytabiny będzie się wiązało z nakładami rocznymi rzędu 117 PLN (14–46 564) z perspektywy płatnika publicznego.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- DCruz 2013** D'Cruz A. Lin T. Anand A.K. Atmakusuma D. Calaguas M.J. Chitapanarux I. Cho B.C. Goh B.C. Guo Y. Hsieh W.S. Hu C. Kwong D. Lin J.C. Lou P.J. Lu T. Prabhash K. Sriuranpong V. Tang P. Vu V.V. Wahid I. Ang K.K. Chan A.T. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: A review of international guidelines. *Oral Oncology*. 49 (9) (pp 872-877), 2013.
- ESMO 2010** V. Gregoire, J.-L. Lefebvre, L. Licitra & E. Felip, On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group, Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> data dostępu: 21.03.2014
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, Head and neck cancers Version 2.2013
- NCI 2014** National Cancer Institute, Hypopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®), Last Modified: 02/28/2014 Dostęp: 23.07.2014: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/hypopharyngeal/HealthProfessional/page4>
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2013
- Specenier 2007** Specenier P.M. Van den Weyngaert D. Van Laer C. Weyler J. Van den Brande J. Huizing M.T. Dyck J. Schrijvers D. Vermorken J.B. Phase II feasibility study of concurrent radiotherapy and gemcitabine in chemo-naïve patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Long-term follow up data. *Annals of Oncology*. 18 (11) (pp 1856-1860), 2007.
- Specenier 2009** Specenier P.M. Weyler J. Van Laer C. Van den Weyngaert D. Van den Brande J. Huizing M.T. Altintas S. Vermorken J.B. A non-randomized comparison of gemcitabine-based chemoradiation with or without induction chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; *BMC Cancer*. 9, 2009.

Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena hurt. brutto	Limit finans.
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, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	19,85	14,67
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		44,00	44,00
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		107,16	107,16
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		202,99	176,00
	Carbomedac, koncentrat do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		283,50	283,50
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz.r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,67
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		48,76	44,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		147,42	132,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		197,32	176,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		283,50	283,50
	Carboplatin Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		16,44	14,67
	Carboplatin Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		49,34	44,00
	Carboplatin Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		130,10	130,10
	Carboplatin Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990851058		175,94	175,94
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		156,90	132,00
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		18,33	14,67
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		45,36	44,00
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		209,20	176,00
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		26,08	14,67
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		44,01	44,00
Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432	107,40	107,40		
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,48	9,48
	Cisplatin-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		22,68	22,68
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporz.r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		39,69	39,69
	Cisplatin Actavis, konc. do sporządzania r-u do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991069698		9,41	9,41
	Cisplatin Actavis, konc. do sporządzania r-u do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991069704		44,23	44,23
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		9,07	9,07
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-u do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		36,29	36,29
	Cisplatin Teva, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		70,88	70,88
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		9,07	9,07
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990838752		21,55	21,55
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		36,29	36,29
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		70,31	70,31
	Cyclophosphamidum		Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1, 1010.2, Cyclophosphamidum
Endoxan, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		15,31	15,31	
Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		57,71	57,71	
Dacarbazineum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol.a 100 mg, 5909990466924	1012.0, Dacarbazineum	206,57	162,76
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol.a 200 mg, 5909990467020		325,57	325,52
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		162,78	162,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		162,78	162,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		325,57	325,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		81,38	81,38
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990810987	1013.0, Docetaxelum	74,84	74,84
	Camitotic, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, 5909990810994		155,36	155,36
	Camitotic, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 7 ml, 5909990811007		1548,00	1548,00
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990777006		249,48	249,48
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990777020		1020,60	1020,60
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml, 5909990850280		1099,98	1099,98

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena hurt. brutto	Limit finans.
	Docetaxel Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990994557		62,37	62,37
	Docetaxel Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, 5909990994564		238,14	238,14
	Docetaxel Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990994601		476,28	476,28
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990786466		62,37	62,37
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990786473		249,48	249,48
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml, 5909990786480		498,96	498,96
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 80 mg/4ml, 1 fiolka po 4 ml, 5909990994328		907,20	907,20
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 120 mg/6ml, 1 fiolka po 6ml, 5909990994342		1360,80	1360,80
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 160 mg/8ml, 1 fiolka po 8ml, 5909990994359		1814,40	1814,40
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 180 mg/9ml, 1 fiolka po 9 ml, 5909990994366		2041,20	2041,20
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka po 1 ml, 5909991030001		226,80	226,80
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, r-r 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, r-r 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 sporz.r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		38,56	38,56
	Caelyx, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018		1927,80	1927,80
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz.r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990429011		9,07	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz.r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990429028		45,36	45,36
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990614837		90,72	90,72
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz.r-ru 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, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,71	7,71
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		38,57	38,57
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990851409		141,75	141,75
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz.r-ru 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 konc. dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), 5909990213559		4422,60	4422,60
	Etoposidum		Etoposid - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776115		22,68	17,01	
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990776214		45,36	34,02	
Etoposid - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990776313		90,72	68,04	
Etoposid Actavis, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		17,01	17,01	
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	75,98	75,98
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990450633		15,30	15,30
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg, 5 amp.a 5 ml, 5909990450657		19,12	19,12
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990477913		15,30	15,30
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990477814		7,94	7,94
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990478019		76,49	76,49
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990774777		3,71	3,71
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990774784		7,71	7,71
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, 5909990774791		14,86	14,86
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990774807		73,76	73,76
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990900961		36,29	36,29
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
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936	1028.2, 1028.3, Methotrexatum	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

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena hurt. brutto	Limit finans.
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		68,04	67,96
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	32,89	32,89
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990874361		55,57	55,57
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990874385		79,38	79,38
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990874408		158,76	158,76
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990874446		328,86	328,86
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 30 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990018383		45,36	45,36
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 16,7 ml, 5909990018390		150,82	150,82
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990018406		226,80	226,80
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporządzania r-u do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990018420		453,60	453,60
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz.r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990840267		33,06	33,06
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz.r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990840274		57,83	57,83
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990840281		161,36	161,36
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909991037086		92,99	92,99
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909991037093		318,65	318,65
	Paclitaxelum TEVA, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 szt. - 1 fiol. a 300 mg, 5909990422463		505,20	505,20
	Paclitaxelum Teva, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 30 mg, 5909991060619		56,70	56,70
	Paclitaxelum Teva, konc. do sporz.r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 100 mg, 5909991060633		170,10	170,10
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990668878		419,58	419,58
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990976010		44,23	44,23
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 16,67 ml, 5909990976027		146,29	146,29
Sindaxel, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.a 43,33 ml, 5909990976034	885,65	885,65		
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	226,80	226,80
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	272,16	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990669493		27,22	27,22
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990669523		131,54	131,54
Vinoelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-u do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vnoelbinum inj 1042.2, Vnoelbinum p.o.	680,40	612,36
	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-u 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 r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		782,46	612,36
	Navirel, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1564,92	1564,92
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		68,04	61,24
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		306,18	306,18
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990035922	1057.0, Cetuximab	895,86	895,86
	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990035946		4479,3	4479,3