



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Podanie dokсорubicyny
liposomalnej niepegylowanej w
rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: C49.4, C49.6, C56**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-33/2013

Warszawa, 23 października 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Registration Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane zaczernione w stanowisku Rady Przejrzystości nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration Limited.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

BRCA1 - ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu 17 chromosomu w locus 17q21
BRCA2 - ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13
CTC-NCI – Common Cancer Criteria of National Cancer Institute
CTH – chemioterapia
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
EBM – (ang. evidence based medicine) medycyna oparta na faktach
EMA – European Medicines Agency
ESMO – European Society for Medical Oncology
FDA – Food and Drug Administration
FIGO – (fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników
HTA – (ang. health technology assessment) ocena technologii medycznych
GCT - guzy z tkanek terminalnych
GIST – (ang. gastrointestinal stromal tumors) nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
ICD-10 – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
KS – mięsak Kaposi'ego
LDH – dehydrogenaza mleczanowa
LEDC – (ang. Liposomal-Encapsulated Doxorubicin Citrate) dokсорubicyna liposomalna w powłoce lipidowej
MTM – mięsaki tkanek miękkich
NCI-CTC v3.0 – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v3.0
NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NPLD/DLNP – (ang. Non Pegylated Liposomal Doxorubicin) dokсорubicyna liposomalna niepegylowana
pc. – powierzchnia ciała
PLD – (ang. Pegylated Liposomal Doxorubicin) pegylowana dokсорubicyna liposomalna
PPE – (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia) erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stopa
PUO – Polska Unia Onkologii
RECIST – (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RNA - kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. Nr 222, poz. 1773)
RTG – badanie rentgenograficzne
SCST - guzy ze sznurów płciowych
SMC – Scottish Medicines Consortium
TK – tomografia komputerowa
TNM – klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	15
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	16
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	16
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	18
2.3.1. Interwencje	18
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	19
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	19
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	19
2.3.2. Komparatory	20
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami	20
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	21
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	22
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce	22
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	23
3. Opinie ekspertów.....	25
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1. Rekomendacje kliniczne	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	35
5. Finansowanie ze środków publicznych	36
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	36
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	41
6.1. Analiza kliniczna.....	41
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	41
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	41
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	41
6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych.....	41
6.1.5. Wyniki analizy klinicznej	41
6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	41
6.1.5.1.1. Informacje z raportu	41
6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	41

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje	44
6.1.5.2. Bezpieczeństwo	44
6.1.5.2.1. Informacje z raportu	44
6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	44
7. Podsumowanie	47
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	47
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	47
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	48
8. Piśmiennictwo.....	51
9. Załączniki.....	53

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 13-08-09, MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 13-10-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4, C.49.6, C.56

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej „mając na uwadze istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet[®])

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

C49.4 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony), C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów w rozpoznaniach C49.4, C49.6:

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Doxorubicinum Accord (doxorubicini hydrochloridum), Epirubicin Accord (epirubicinum), Irinotecan Accord (irinotecanum), Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), Topotecan Accord (topotecanum)
2. Actavis Group PTC ehf.- Carboplatin Actavis (carboplatinum), Episindan (epirubicini hydrochloridum), Gembin (gemcitabinum), Gitrabin (gemcitabinum), Sindaxel (paclitaxelum), Potactasol (topotecan)
3. Adienne S.r.l. – Tepadina (thiotepa)
4. Alvogen IPCo S.a.r.l. – Blastomat (temozolomidum)
5. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosphamidum), Holoxan (ifosfamidum)
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin Ebewe (carboplatinum), Cisplatin – Ebewe (cisplatinum), Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), Epirubicin – Ebewe (epirubicinum), Etoposid – Ebewe (etoposidum), Irinotecan-Ebewe (irinotecanum), Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), Tamoxifen-Ebewe 10 (tamoxiefenum), Tamoxifen-Ebewe 20 (tamoxiefenum), Vinorelbin-Ebewe (vinorelbinum), Gemliquid (gemcitabinum), Gemsol (gemcitabinum)
7. Egis Pharmaceuticals PLC - Tamoxifen-EGIS (tamoxiefenum), Nogron (temozolomidum)
8. Fresenius Kabi Oncology Plc.- EPIRUBICIN KABI (epirubicini hydrochloridum), GEMCIT (gemcitabinum), Irinotecan Kabi (irinotecanum), PACLITAXEL KABI (paclitaxelum), TOPOTECAN KABI (topotecan)
9. Gedeon Richter Plc. - Vinblastin-Richter (vinblastini sulfas), Vincristin-Richter (vincristini sulfas)
10. Hexal AG – Temozolomide HEXAL(temozolomidum)
11. Hospira UK Limited - Irinotecan Hospira (irinotecanum), Paclitaxel Hospira (paclitaxelum), Topotecan Hospira (topotecan), Temozolomide Hospira (temozolomidum)
12. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum), Bioepicyna (epirubicini hydrochloridum)
13. InPharm Sp. z o.o. - Nolvadex D(t amoxifenum)
14. medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH – Carbomedac (carboplatinum), Detimedac 100 mg (dacarbazinum), Detimedac 200 mg (dacarbazinum), Detimedac 500 mg (dacarbazinum), Detimedac 1000 mg (dacarbazinum), Doxorubicin medac (doxorubicini hydrochloridum), Epimedac (epirubicinum), Gemcitabine medac (gemcitabinum), Irinotecan medac (irinotecanum), Topotecan medac (topotecanum), Navirel (vinorelbinum), Temomedac (temozolomidum)
15. Orion Corporation – Trexan (methotrexatum)
16. Pierre Fabre Medicament – Navelbine (vinorelbinum)
17. Pfizer Enterprises SARL – Campto (irinotecanum)
18. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (carboplatinum), Adriblastina PFS (doxorubicini hydrochloridum), Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum), Farmorubicin PFS (epirubicini hydrochloridum), Zavedos (idarubicinum)
19. Hydrochloridum), Zavedos (idarubicinum)
20. Sandoz GmbH – Neocitec (vinorelbinum), Temozolomide Sandoz (temozolomidum)
21. SmithKline Beecham Ltd. – HYCAMTIN (topotecan)
22. STADA Arzneimittel AG – Temostad (temozolomidum)
23. Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. – Temozolomide SUN (temozolomidum)
24. SymPhar Sp. z o.o. – Symtabin (gemcitabinum)
25. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Cisplatin Teva (cisplatinum), DACARBAZIN TEVA (dacarbazinum), Idarubicin Teva (idarubicinum), Paclitaxelum TEVA (paclitaxelum), Topotecan Teva (topotecanum), Vincristine Teva (vincristinum), Temozolomide Teva (temozolomidum)
26. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A.- Gemcitabine Polfa Łódź (gemcitabinum)

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów w rozpoznaniach C56:

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Docetaxel Accord (docetaxelum), Doxorubicinum Accord (doxorubicini hydrochloridum), Fluorouracil Accord (fluorouracilum), Epirubicin Accord (epirubicinum), Accord Irinotecan (irinotecanum), Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), Topotecan Accord (topotecanum), Topotecanum Accord (topotecanum)
 2. Actavis Group PTC ehf.- Carboplatin Actavis (carboplatinum), Camitotic (docetaxelum), Gembin (gemcitabinum), Gitrabin (gemcitabinum), Episindan (epirubicini), Sindaxel (paclitaxelum), Potactasol (topotecanum)
 3. Adienne S.r.l. – Tepadina (thiotepum)
 4. Aspen Pharma Trading Limited – Leukeran (chlorambucilum), Alkeran (melphalanum)
 5. AstraZeneca UK Ltd. - Nolvadex D (tamoxifenum)
 6. Avrentim Sp. z o.o. - Endoxan (cyclophosfamidum)
 7. Baxter Polska Sp. z o.o. – Holoxan (ifosfamidum)
 8. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), Cisplatin – Ebewe (cisplatinum), Docetaxel – Ebewe (docetaxelum), Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), Ebewe (etoposidum), 5 Fluorouracil – Ebewe (fluorouracilum), Gemliquid (gemcitabinum), Gemsol (gemcitabinum), Epirubicin – Ebewe (epirubicinum), Irinotecan-Ebewe (irinotecanum), Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), Tamoxifen-Ebewe 10 (tamoxifenum), Tamoxifen-Ebewe 20 (tamoxifenum), Vinorelbin-Ebewe (vinorelbinum)
 9. Egis Pharmaceuticals PLC - Tamoxifen-EGIS (tamoxifenum)
 10. Fresenius Kabi Oncology Plc.- GEMCIT (gemcitabinum), EPIRUBICIN KABI (epirubicinum), Kabi Irinotecan (irinotecanum), PACLITAXEL KABI (paclitaxelum), TOPOTECAN KABI (topotecanum)
 11. Gedeon Richter Plc. - Vinblastin-Richter (vinblastinum sulfas), Vincristin-Richter (vincristinum)
 12. Hospira UK Limited - Docetaxel Hospira (docetaxelum), Hospira Irinotecan (irinotecanum), Paclitaxel Hospira (paclitaxelum), Topotecan Hospira (topotecanum)
 13. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum), Bioepicycyna (epirubicinum)
 14. InPharm Sp. z o.o. - Endoxan (cyclophosfamidum)
 15. Janssen Cilag International N.V. – Caelyx (doxorubicinum liposomanum pegylatum)
 16. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Bleomedac (bleomycin sulfas), Carbomedac (carboplatinum), Detimedac 100 mg (dacarbazinum), Detimedac 200 mg (dacarbazinum), Detimedac 500 mg (dacarbazinum), Detimedac 1000 mg (dacarbazinum), Doxorubicin medac (doxorubicini hydrochloridum), Fluorouracil 1000 medac (fluorouracilum), Fluorouracil 500 medac (fluorouracilum), Fluorouracil 5000 medac (fluorouracilum), Gemcitabine medac (gemcitabine), Epimedac (epirubicinum), Irinotecan medac (irinotecanum), Topotecan medac (topotecanum), Navirel (vinorelbinum)
 17. Delfarma Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosfamidum)
 18. Orion Corporation – Trexan (methotrexatum)
 19. Pierre Fabre Medicament – Navelbine (vinorelbinum)
 20. Pfizer Enterprises SARL – Campto (irinotecanum)
 21. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (carboplatinum), Adriblastina PFS (doxorubicini hydrochloridum), Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum), Farmorubicin PFS (epirubicini)
 22. Sandoz GmbH – Neocitec (vinorelbinum)
 23. SmithKline Beecham Ltd. – Hycamtin (topotecan)
 24. SymPhar Sp. z o.o. – Symtabin (gemcitabinum)
 25. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Cisplatin Teva (cisplatinum), DACARBAZIN TEVA (dacarbazinum), Docetaxel TEVA (docetaxelum), Paclitaxelum TEVA (paclitaxelum), Topotecan Teva (topotecanum), Vincristine Teva (vincristinum)
 26. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A.- Gemcitabine Polfa Łódź (gemcitabine)
-

2. Problem decyzyjny

W dniu 09.08.2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 08.08.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 49.4, C 49.6, C 56** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Termin realizacji zlecenia wyznaczono na **31.10.2013 r.**

Pismem z dnia 23.08.2013 r., znak: AOTM-OT-431-28(2)/AB/2013, AOTM zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o zaakceptowanie przygotowania skróconego raportu dla oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej. Raport skrócony miałby się składać z analizy skuteczności i profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz z opinii ekspertów klinicznych. W zakresie oceny farmakoekonomicznej wykorzystane miałyby być dostępne dane epidemiologiczne oraz dane będące w posiadaniu NFZ.

W dniu 28.09.2013 r. do AOTM wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 28.09.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13, akceptujące sposób oceny zaproponowany przez AOTM dla przedmiotowej technologii medycznej.

2.1. Problem zdrowotny

C49.4 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha

C49.6 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony

Szczegółowe dane dotyczące wskazań wymienionych w zleceniu Ministra Zdrowia nie są dostępne, dlatego informacje w poniższym rozdziale zostaną przedstawione dla mięsaków tkanek miękkich, bez specyfikacji dotyczącej dokładnego umiejscowienia nowotworu.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, 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.

[WHO 2002]

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:

1. Tłuszczakomięsaki (guzy tłuszczowe);
2. Fibroblastyczne (włókniakomięsaki);
3. Włókniakomięsaki histiocytarne;
4. Mięsaki gładko komórkowe;
5. Mięsaki okołonaczyniowe (perycytarne);
6. Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe;
7. Mięsaki z naczyń krwionośnych;
8. Chrzęstniakomięsaki;
9. 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>]

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.

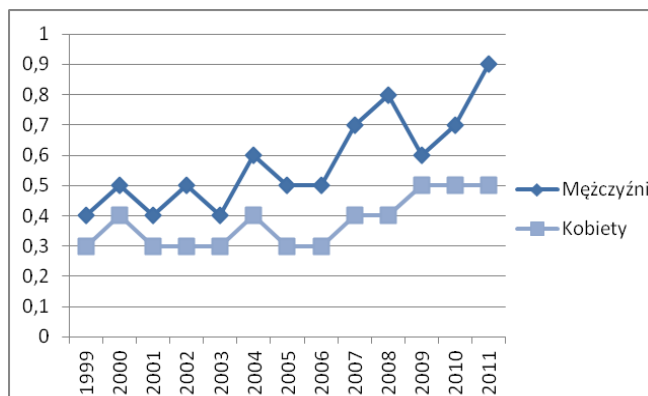
Z omawianej grupy wyklucza się natomiast nowotwory złośliwe wywodzące się z powyższych tkanek, które zostały uwzględnione w innych grupach klasyfikacji ICD-10. Zalicza się do nich nowotwory złośliwe:

- Tkanki chrzęstnej:
 - Stawów (C40-C41);
 - Krtani (C32.3);
 - Nosa (C30.0);
- Tkanki łącznej piersi (C50.-);
- Mięsak Kaposi'ego (C46.-);
- Międzybłoniaki (C45.-);
- Nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47.-);
- Otrzewnej (C48.-);
- Przestrzeni zaotrzewnowej (C48.-);

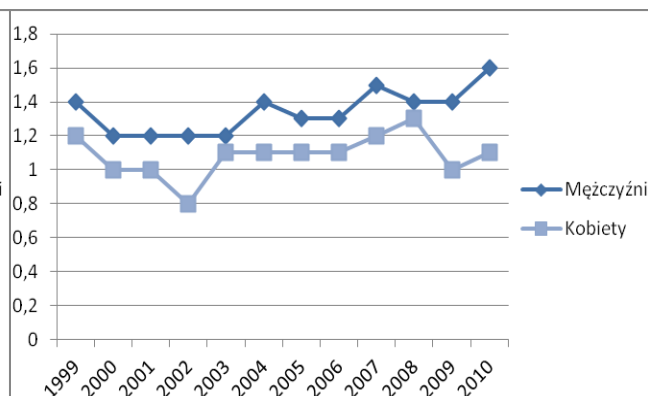
Nowotwory zlokalizowane w obrębie brzucha lub tułowia, których nie zaklasyfikowano do innych grup ICD-10 niż C49, przypisuje się odpowiednio do grupy C49.4 dla nowotworów tkanek miękkich brzucha lub C49.6 dla nowotworów tkanek miękkich tułowia, nie określonych.

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49>

Epidemiologia



Rysunek 1 Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN]



Rysunek 2 Zachorowalność na MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2010; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN]

<http://epid.coi.waw.pl/krn/>

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.

[<http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Etiologia i patogenez

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. nerwiakowłóknikowość 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 dioksyne).

[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]

C56 Nowotwór złośliwy jajnika

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Na przestrzeni 11 lat (lata 1999-2010) standaryzowane współczynniki zachorowalności utrzymywały się na stałym poziomie ok. 11/100 000. Standaryzowane współczynniki zgonów również utrzymują stały poziom ok. 7/100 000.

[Kornafel 2011, KRN: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

[Kornafel 2011]

Diagnostyka

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem — oprócz obecności guza w przydatku/ach — występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125 (u ok. 70% chorych). U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwoowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych (CA125, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);
- RTG lub TK klatki piersiowej;
- TK miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach (głównie w przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi) zastosowanie mają gastroscopia, kolonoskopia oraz mammografia.

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach jest możliwe ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

[Kornafel 2011]

Klasyfikacja

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe i zaliczamy do nich guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe:

- surowicze,
- śluzowe,
- endometrioidalne,
- jasnokomórkowe,
- guzy z komórek przejściowych,
- mieszane,
- niezróżnicowane,
- niesklasyfikowane.

Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe. [PTG 2006]

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Stopień zaawansowania nowotworu jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. [PUO 2011]

Tabela 1. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.) [źródło: Kornafel 2011]

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Leczenie i cele leczenia

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz CTH.

Cele leczenia chirurgicznego obejmują: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalną cytoredukcję nowotworu. Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od stopnia zaawansowania.

Chemioterapia pierwszej linii składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksellem cechują się identyczną skutecznością.

Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć terapię chirurgiczną. Podstawą wyboru schematu CTH drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. U chorych z pierwotną niewrażliwością oraz platynoopornością nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii i zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych oceniających nowe metody leczenia lub jednolekową CTH.

[Kornafel 2011]

Przebieg naturalny i rokowanie

Głównym powodem, dla którego utrudniona jest wczesna diagnoza nowotworu jajnika jest zarówno mała ilość jak i niespecyficzność objawów przez niego powodowanych, a także brak odpowiedniego testu przesiewowego w celu wykrycia choroby. W momencie diagnozy tylko ok. 2% pacjentek przejawia objawy. Na tle innych nowotworów wskaźnik pięcioletniego czasu przeżycia chorych z nowotworem jajnika jest niski. Do czynników prognostycznych w nowotworach jajnika zalicza się:

- stopień kliniczny (wg FIGO) - 5-letni czas przeżycia osiąga 67% pacjentek w I stadium, podczas gdy w III i IV stadium już tylko 10% pacjentek. 5-letni okres przeżycia osiąga 30% pacjentek ogółem, bez podziału na stopnie zaawansowania;
- stopień zróżnicowania histopatologicznego (w szczególności zmienia rokowanie wśród pacjentów z FIGO I; czas przeżycia chorych z wysoko zróżnicowanym rakiem jajnika jest znamienne dłuższy niż chorych z typem nisko zróżnicowanym);
- wiek (zaawansowany wiek chorych – w większości jako granicę podaje się 65 lat – związany jest z gorszym rokowaniem);
- obecność płynu w jamie otrzewnej (pogorszenie rokowań względem czasu przeżycia);
- operacje cytoredukcyjne (kompletna cytoredukcja znacznie wydłuża całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji choroby; niezależny prognostyczny wpływ na wyniki leczenia i czas przeżycia chorej ma także lokalizacja i wielkość pozostawionej minimalnej choroby resztkowej oraz doświadczenie operatora);
- ploidia DNA (guzy z diploidalną zawartością DNA korelują z dłuższym czasem przeżycia chorych);
- CA 125 – marker nowotworowy (jego stężenie w surowicy krwi chorych koreluje z masą guza, a więc odzwierciedla poziom optymalnej cytoredukcji guza i utrzymywanie się jego wysokiego poziomu w surowicy jest wskazaniem do kontynuacji chemioterapii. Oznaczanie CA 125 jest niezwykle ważne we wczesnym wykrywaniu wznowy, gdzie w 70% przypadków jest jej pierwszym wskaźnikiem);
- wybrane zmiany na poziomie molekularnym (czynniki prognostyczne, których wartość rokownicza bądź jest już potwierdzona bądź wymaga dalszych badań: wzmożona ekspresja zmutowanego białka TP53 w komórkach nowotworowych; ekspresja białka p21 w guzach TP53-negatywnych; nadekspresja onkogenu ERBB2 (HER-2), cytokiny (TNF- α , interleukina 1 (IL-1), IL-6 i IL-12 oraz czynnik stymulujący kolonię makrofagów (CSF-1)).

[Amadori 1996, Ochman 2006]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wymienione przez ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Rozpoznanie C49.4, C49.6
	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba
[REDACTED]	Rozpoznanie C56
	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji • Niezdolność do pracy • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon

onkologicznej	
---------------	--

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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 topoizomeryzy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. [ChPL Myocet]

Wyżej opisane świadczenie stosowane w pozarejestrowanych wskazaniach zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4, C49.6, C56 finansowane jest w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. Dodatkowe informacje o produkcie leczniczym oraz zagadnienia rejestracyjne opisane są w rozdziale 2.3.1.

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Chemioterapia w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich stanowi element uzupełniający leczenia chirurgicznego (przed- lub pooperacyjne napromienianie i/lub chemioterapia). Leczenie stosuje się w celu wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby. Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po stosowaniu uzupełniającej chemioterapii, ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej. [PUO 2011]

W przypadku zdiagnozowanego nowotworu jajnika, wg eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], terapia cytotoksyczna doksorubicyną liposomalną niepegylowaną może służyć jako „terapia paliatywna, istotna w wydłużeniu przeżycia i poprawie jakości życia”.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDAKTOWANE]	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.
Rozpoznanie C56	
[REDAKTOWANE]	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Świadczenia alternatywne dla technologii ocenianej wymienione przez ekspertów klinicznych pokrywają się z rekomendowanymi przez polskie i zagraniczne wytyczne postępowania w określonych zleceniach stanach klinicznych. Schematy chemioterapii w rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6 oparte są najczęściej o antracykliny, natomiast w rozpoznaniu C56 – na pochodnych platyny (szczegółowe informacje – patrz Rozdz. 2.3.2. oraz Rozdz. 4.1).

Świadczenia finansowane ze środków publicznych z zakresu chemioterapii standardowej w przedmiotowych wskazaniach zostały zaprezentowane jako załączniki (Zał. 1, Zał. 2).

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach **komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana**, obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, **C56 Nowotwór złośliwy jajnika**, C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

Oceniana **doksorubicyna liposomalna niepegylowana** jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty).

Informacje na temat szczegółowych warunków refundacji doksorubicyny liposomalnej pegylowanej oraz niepegylowanej na podstawie w/w Obwieszczenia Ministra Zdrowia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Warunki refundacji produktów leczniczych Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) oraz Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana): leki dostępne w ramach chemioterapii,

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Doxorubicinum	Caelyx , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	5909990 983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1946,16	1946,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	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)	5909990 213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4555,16	4555,16	bezpłatne	0

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDS -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

2.2.3.Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Zapadalność	Chorobowość	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii
C49.4	<100	Ok. 100	<10
C49.6	<100	Ok. 100	<10

C56	11/100 000	ok. 3 600*	b.d.
------------	------------	------------	------

*dane dla 2011 roku

Wg eksperta klinicznego [REDACTED], spośród wszystkich pacjentów, u których rozpoznano MTM (tj. ok. 800-900 przypadków wg KRN), „(...) u około połowy dojdzie do nawrotu choroby, z czego większość pod postacią przerzutów do narządów odległych. Spośród wszystkich chorych na MTM podgrupa lokalizacyjna C49.4 i C49.6 stanowi około 20% przypadków.”

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, że w latach 2010 – 2012 przyjęto i pozytywnie rozpatrzone łącznie 42 wnioski o zgodę na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w przedmiotowych rozpoznaniach. W 2011 roku wydano 22 zgody na leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym jajnika (C56), natomiast w 2012 r. 17 rozpatrzonych wniosków dotyczyło nowotworów złośliwych jajnika, 1 nowotworu złośliwego tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), a pozostałe 2 nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określonych (C49.6). W 2010 r. nie zarejestrowano żadnego wniosku o wydanie zgody na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w żadnym z ocenianych wskazań.

[NFZ/CF/DGL/2013/073/0299/W/26817/TC]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 6. Opis wnioskowanej interwencji [źródło: ChPL Myocet]

Nazwa produktu leczniczego	Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)
Zarejestrowane dawki i postać	50 mg proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji; EAN 13: 5909990213559
Zalecana dawka	ChPL produktu leczniczego Myocet podaje zalecenia dotyczące dawkowania wyłącznie w zarejestrowanym wskazaniu: rak piersi z przerzutami. Standardowa dawka leku wynosi 60 – 75 mg/m ² pc (dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem (600 mg/m ² pc.)). Zalecane jest zmniejszenie pierwszej dawki produktu Myocet w przypadku pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć, końcowe stężenie chlorowodoru doksorubicyny powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 1,2 mg chlorowodoru doksorubicyny w 1 ml. Myocet jest podawany w infuzji dożylną przez 1 godzinę co 3 tygodnie. Niedostępne są wiarygodne dane dotyczące dawkowania we wnioskowanych wskazaniach.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, fosfatydylocholina, cholesterol, kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań, węglan sodu).
Interakcje z innymi produktami	Nie przeprowadzono specyficznych badań zgodności produktu Myocet z innymi lekami. Prawdopodobne są interakcje produktu Myocet z substancjami, które powodują interakcje z konwencjonalną doksorubicyną. Stężenie doksorubicyny i jej metabolitu - doksorubicynolu - w osoczu może ulec zwiększeniu w przypadku podawania doksorubicyny z cyklosporyną, werapamilem, paklitakselem lub innymi lekami, które są inhibitorami glikoproteiny P. Interakcje z doksorubicyną odnotowano także w przypadku jednoczesnego stosowania streptozocyny, fenobarbitalu, fenytoiny i warfaryny. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania produktu Myocet na inne substancje. Niemniej jednak, doksorubicyna może potęgować toksyczność innych środków przeciwnowotworowych. Jednoczesne podawanie innych leków o znanym działaniu kardiotoksycznym lub leków o działaniu nasercowym (np. antagonistów wapnia) może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności. Jednoczesne podawanie innych leków w liposomach lub kompleksach z lipidami, lub dożylnych emulsji tłuszczowych może zmienić charakterystykę farmakokinetyczną produktu Myocet.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 13.07.2000 r. Komisja Europejska wydała decyzję, na podstawie której produkt leczniczy Myocet został dopuszczony do obrotu na obszarze całej Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród 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>]

Do czasu publikacji niniejszej AWA FDA nie wydała zgody na dopuszczenie ocenianej technologii do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

[<http://www.fda.gov>]

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

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

[ChPL Caelyx]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

[ChPL Myocet]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Zlecenie MZ dotyczy 3 wskazań *off-label*, w których obecnie dopuszczone jest stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach chemioterapii niestandardowej:

- C49.4 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha;
- C49.6 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone;
- C56 – nowotwory złośliwe jajnika.

[MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13]

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet) nie była wcześniej oceniana przez AOTM w żadnym z wnioskowanych wskazań.

Przedmiotowy produkt leczniczy był uprzednio poddany ocenie AOTM w innym niż wnioskowane wskazanie. Przedmiotem stanowiska RP oraz rekomendacji Prezesa AOTM we wrześniu 2012 r. była zasadność usunięcia świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych w postaci doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu chłoniaki niezłośliwej. Zarówno RP jak i Prezes stwierdzili brak zasadności usunięcia ww. świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Decyzję uargumentowano korzystniejszym profilem bezpieczeństwa odnośnie kardiotoksyczności w porównaniu z doksorubicyną

konwencjonalną, dzięki mechanizmowi zmniejszającemu dystrybucję leku do serca, błony śluzowej żołądka i jelit, przy równoczesnym utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej.

[<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=660>]

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDACTED]	„Standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabektedyna i pazopanib.”
Rozpoznanie C56	
[REDACTED]	„Pacjentki platyno odporne z rozpoznaniem raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Topotekan • Doxorubicyna + Endoxan • Liposomalna Doxorubicyna Pegylowana Pacjentki platynowrażliwe z rozpoznaniem raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicyna + pochodne platyny Liposomalna Doxorubicyna Pegylowana + pochodne platyny”
Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki*, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Ogólne zasady w przypadku nawrotu raka jajnika: Chirurgia i chemioterapia. Chemioterapia: Nawrót < 6 mc od leczenia pierwotnego - PDL 50 mg/m ² iv co 4 tyg. - Paclitaxel 80 mg/m ² iv co 7 dni - Gemcytabina 1250 mg/m ² iv 1 i 8 dzień co 3 tyg. - Topotekan 1,5 mg/m ² iv 1-5 dzień co 3 tyg. - Tamoxifen 2x20 mg p.o. - Leczenie objawowe Nawrót 6-12 mc od leczenia pierwotnego - PDL 30 mg/m ² + karboplatyna wg AUC 5 - Gemcytabina 1000-12050 mg/m ² iv 1, 8 dzień + karboplatyna wg AUC 5 - Karboplatyna wg AUC 5-7 - Cisplatyna 75 mg/m ² iv co 3 tyg. Nawrót > 12 mc od pierwotnego leczenia - Paklitaxel 175 mg/m ² + karboplatyna wg AUC5 iv co 3 tyg. - Gemcytabina 1000-12050 mg/m ² iv 1, 8 dzień + karboplatyna wg AUC 5 - Karboplatyna wg AUC 5-7 - Cisplatyna 75 mg/m ² iv co 3 tyg.”

*w przekazanej opinii prawdopodobnie wystąpił błąd w definiowaniu dawki gemcytabiny w leczeniu nawrotów raka jajnika w czasie 6-12 miesięcy oraz > 12 miesięcy; przypuszczalna, prawidłowa wartość górnej granicy dawki leku to 1250 mg/m²

2.3.2.2. *Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję*

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDACTED]	„Terapia liposomalną doksorubicyną powinna być ograniczona jedynie do przypadków mięsaka Kaposiego (zwłaszcza związanego z AIDS) oraz progresującej, nieresekcyjnej fibromatozy, czyli pojedynczych przypadków rocznie, dla których nie ma standardowych opcji terapeutycznych.”
Rozpoznanie C56	
[REDACTED]	„Zastosowanie konwencjonalnej doksorubicyny lub liposomalnej doksorubicyny pegylowanej.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia z zastosowaniem pegylowanej doxorubicyny liposomalnej.”

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDACTED]	„Brak standardowych opcji w zaawansowanej fibromatozie, a doksorubicyna liposomalna jest zalecaną opcją w zaawansowanym mięsaku Kaposiego.”
Rozpoznanie C56	
[REDACTED]	„Zastosowanie konwencjonalnej doksorubicyny.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia (monoterapia) według schematu Paklitaxel co tydzień lub Karboplatyna co 3 tyg. lub Cisplatyna co 3 tyg.”

2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDACTED]	-
Rozpoznanie C56	
[REDACTED]	„Liposomalna doksorubicyna pegylowana w monoterapii lub endoksan u pacjentek platynoopornych oraz pochodne platyny u pacjentek platynowrażliwych z rakiem jajnika.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia wielolekowa według schematu Doxorubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx) + Karboplatyna. Monoterapia według schematu Doxorubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx).”

2.3.2.5. *Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
[REDACTED]	„Rekomendacje dotyczą ogólnej populacji chorych na MTM w Polsce i standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabektedyna i pazopanib. Nie ma szczegółowych polskich wytycznych dla fibromatozy i mięsaka Kaposiego.”
Rozpoznanie C56	
[REDACTED]	„Zastosowanie doksorubicyny konwencjonalnej lub liposomalnej doksorubicyny pegylowanej w monoterapii ewentualnie z endoksanem u pacjentek platynoopornych lub z pochodnymi platyny u pacjentek platynowrażliwych z rakiem jajnika lub topotekan u pacjentek platynoopornych z rakiem jajnika.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia według schematu PLD + Karboplatyna.”

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

Tabela 7. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii MTM oraz nowotworów jajnika

Nr Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Interwencje oceniane we wskazaniach C49.4 oraz C49.6					
Stanowisko RP nr 25/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 19/2011	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 niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna)” poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków.	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 mięsaków (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	28.02. 2011 r.	Glivec® (imatinib)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami	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 (imatinib)”, polegającą na	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatinib)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii

			skóry.	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.	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.
Interwencje oceniane we wskazaniach C56					
Stanowisko RP nr 112/2012 Stanowisko RP nr 113/2012 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 102/2012 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 103/2012	12.11. 2012 r.	Avastin (bewacyzumab)	Zaawansowany rak jajnika	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada Przejrzystości akceptuje [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE].	Prezes Agencji , w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 • 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”;

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w rozpoznaniach wg klasyfikacji ICD-10: C49.4, C49.6

„Liposomalna doksorubicyna oceniana w badaniu II fazy nie wykazała przewagi w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z klasyczną doksorubicyną [Judson i wsp. 2001], charakteryzowała się nieco lepszym profilem toksyczności. Jednak nie jest to standardowa opcja stosowana w leczeniu chorych na zaawansowane MTM i jej wskazania wg rekomendacji międzynarodowych są bardzo ograniczone. Nie stwierdzono istotnej aktywności liposomalnej doksorubicyny u chorych leczonych wcześniej antracyklinami (Toma i wsp.).

Proponuję finansowanie stosowania liposomalnej doksorubicyny ze środków publicznych jedynie w 2 bardzo rzadkich wskazaniach MTM, gdzie istnieją wskazania do leczenia systemowego: uogólnionego mięsaka Kaposiego i nieresekcyjnej, odpornej na leczenie fibromatozy (*desmoid type*).

W badaniach (III fazy) w mięsaku Kaposiego (zwłaszcza związanego z AIDS) wykazano większe odsetki odpowiedzi przy stosowaniu liposomalnej doksorubicyny (Stewart i wsp. 1998, Northfelt i wsp. 1998). Przeżycia całkowite wyniosły 78% (Cianfrocca i wsp. 2010; 17,5 miesiąca). W retrospektywnej analizie Di Lorenzo i wsp. w klasycznej postaci mięsaka Kaposiego stwierdzono medianę przeżyć wolnych od progresji 9 miesięcy, istotny odsetek obiektywnych odpowiedzi (>50%) i poprawę symptomatologii. Jest to standardowe leczenie w tym wskazaniu.

Drugim wskazaniem, które znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach międzynarodowych (NCCN i ESMO) jest fibromatoza (*desmoid-type*, zmiany nieresekcyjne, progresujące) – ze względu na rzadkość opublikowane serie chorych (Constantinidou i wsp. 2009) wykazują korzyść kliniczną u większości chorych poddawanych temu leczeniu systemowemu z medianą długości czasu trwania kontroli choroby wynoszącą 14 miesięcy.”

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w rozpoznaniu wg klasyfikacji ICD-10: C56

„Brak badań klinicznych I-III fazy z zastosowaniem DLNP w raku jajnika ogranicza jej możliwość stosowania, a co za tym idzie finansowanie ze środków publicznych. Odniesienie do badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi, dla których DLNP została zarejestrowana stwarza prawdopodobieństwo, że DLNP będzie tak samo skuteczne w raku jajnika.”

- **Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej**

„W mojej opinii leczenie chorych na raka jajnika preparatem niepegylowanej doxorubicyny (Myocet) mogło by mieć zastosowanie u chorych z rozpoznaniem nawrotu choroby w szczególności platynoopornych i platynowrażliwych uczulonych na pochodne platyny. Zastosowanie w połączeniu z karboplatiną jest jedynie rekomendowane w nawrotach gruczołu piersiowego. Jednak ani z punktu widzenia ekonomicznego, ani przesłanek medycznych brak wskazań do rekomendowania leku w schematach chemioterapii mając do dyspozycji leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD). Wykazano w ostatnich latach korzystny wpływ terapii PLD u platynoopornych i PLD z karboplatiną u platynowrażliwych pacjentek. Myocet mógłby być jedynie rekomendowany w wyjątkowych przypadkach ograniczonej dostępności do preparatów PLD (co miało miejsce na świecie).”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 23-24 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniach mięsaki tkanek miękkich oraz nowotwór jajnika, w których zawierają się przedmiotowe wskazania, zaklasyfikowane do następujących kodów ICD-10: C49.4, C49.6 oraz C56. Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądków systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov/];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się chorobami nowotworowymi:
 - National Comprehensive Cancer Network [<http://www.nccn.org/>];
 - American Cancer Society [<http://www.cancer.org/>];
 - Cancer Care Ontario [<https://www.cancercare.on.ca/>];
 - European Society for Clinical Oncology [<http://www.esmo.org/>];
 - National Guidelines Clearinghouse [<http://www.ngc.gov/>];
 - Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl/>].

Spośród 11 łącznie odnalezionych rekomendacji, żadna w opracowanych standardach leczenia nie uwzględniała dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania określone w klasyfikacji ICD-10 jako C49.4 oraz C49.6, 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. Mimo braku jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność chemioterapii w MTM, jest ona zalecana podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych (dwie polskie, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej dokсорubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. Dwie spośród 6 rekomendacji (brytyjska i kanadyjska) nie wymieniają rodzajów cytostatyków wchodzących w skład zalecanej chemioterapii.

Leczenie nowotworów złośliwych jajnika (C56 w klasyfikacji ICD-10), w zależności od stopnia jego zaawansowania, oparte jest o dwie podstawowe metody terapii: leczenie operacyjne poprzez resekcję guza lub chemioterapię. W stadiach zaawansowania wymagających podawania cytostatyków podstawą leczenia są pochodne platyny. Wszystkie z sześciu odnalezionych rekomendacji (polska, europejska, holenderska, szkocka, angielska oraz australijska) uznają je za najskuteczniejsze. Najczęściej rekomendowane są cisplatyna oraz karboplatyna (w terapii skojarzonej lub w monoterapii).

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
C49.4 (nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) oraz C49.6 (nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone)						
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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*) • II linia: Leczenie chirurgiczne • III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna*. <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 trabectedyna. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p>				
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2011		Stopień zaawansowania* I II	Leczenie chirurgiczne + +	Radioterapia** - +	Chemioterapia** - -

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		III	+	+	+/?
		IV	+/?	?	+
		<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> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*) • II linia: Leczenie chirurgiczne • III linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna*. <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:</p> <p>Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) lub ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel;</p> <p>Chemioterapia drugiej linii: trabectedyna.</p>			
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012	<p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji. W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub • Hipertermia narządu z czynnikiem alfa martwicy w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności 			

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>dowodów I B).</p> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); <p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna, • Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych; <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna. <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii) • Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięśniaki naczyń krwionośnych) • Doksorubicyna + dakarbazyna (mięśniaki gładkokomórkowe) • Imatynib (włókniakomięśniaki skóry) <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano) • Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięśniakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięśniakach oraz tłuszczakomięśniakach śluzowatych) • Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii) • Dakarbazyna + gemcytabina (mięśniaki gładkokomórkowe) • Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięśniaków) <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</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> <ul style="list-style-type: none"> • Opcjonalna terapia przedoperacyjna (radioterapia; chemioterapia - wśród typów MTM wrażliwych na cytostatyki) (poziom dowód: 2B)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
		<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne • Rozważenie pooperacyjnej radioterapii (R0 w przypadku wysokiego stopnia złośliwości nowotworu, R1 w każdym przypadku) <p>Leczenie nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami; do rozważenia poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia • Radioterapia • Operacja paliatywna w celu kontroli objawów • Najlepsza terapia wspomagająca • Obserwacja, jeśli asymptomatyczny <p>Chemioterapia: zalecane leczenie:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna, dakarbazyna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • Gemcytabina • Dakarbazyna • Doksorubicyna liposomalna </td> </tr> </table>	<p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna, dakarbazyna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna 	<p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • Gemcytabina • Dakarbazyna • Doksorubicyna liposomalna
<p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna, dakarbazyna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna 	<p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • 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, podkreślają natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy.</p>		

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
C56 (nowotwór złośliwy jajnika)						
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2006	<p>Podstawą leczenia raka jajnika jest zabieg operacyjny, mający na celu całkowitą bądź częściową resekcję guza. Zaawansowanie nowotworu uniemożliwiające wykonanie zabiegu wg w/w kryteriów wymaga wyłącznie pobrania materiału do badania histopatologicznego i zastosowania chemioterapii indukcyjnej.</p> <p>Chemioterapia I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne platyny + paklitaksel <p>Leczenie nawrotowego raka jajnika: W zależności od reakcji chorej na platynę, wyróżnia się poniższe schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót raka jajnika oporny na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoterapia pegylovaną doksorubicyną liposomalną (najmniej toksyczna i najbardziej komfortowa w zakresie podawania) lub topotekaniem lub vepesidem • Nawroty raka jajnika częściowo wrażliwe na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoterapia paklitaksellem/ platyną/ pegylovaną liposomalną doksorubicyną/ gemcytabiną/ topotekaniem; • Nawroty raka jajnika wrażliwe na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Powtórne leczenie skojarzone: paklitaksel + karboplatyna • Nawroty po terapii drugorzutowej <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapeutyki o najmniejszej toksyczności w monoterapii z możliwością podawania doustnego (vepesid/ melfalan). 				
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012	<p>Rekomendacje dla nienabłonkowego nowotworu jajnika:</p> <table border="1" data-bbox="656 948 2024 1430"> <thead> <tr> <th data-bbox="656 948 1341 995">Guzy z tkanek germinalnych (GCT)</th> <th data-bbox="1341 948 2024 995">Guzy ze sznurów płciowych (SCST)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="656 995 1341 1430"> <p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię dla przypadków z udokumentowanym nawrotem pooperacyjnym; </td> <td data-bbox="1341 995 2024 1430"> <p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia platynami • Adjuwantowa chemioterapia pooperacyjna w </td> </tr> </tbody> </table>	Guzy z tkanek germinalnych (GCT)	Guzy ze sznurów płciowych (SCST)	<p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię dla przypadków z udokumentowanym nawrotem pooperacyjnym; 	<p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia platynami • Adjuwantowa chemioterapia pooperacyjna w
Guzy z tkanek germinalnych (GCT)	Guzy ze sznurów płciowych (SCST)					
<p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię dla przypadków z udokumentowanym nawrotem pooperacyjnym; 	<p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia platynami • Adjuwantowa chemioterapia pooperacyjna w 					

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		<p>Choroba zaawansowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacyjne usunięcie masy guza bez rozszerzania zakresu zabiegu • Chemioterapia pochodnymi platyny w skojarzeniu z bleomycyną/ etopozydem/ cisplatyną w częstotliwości uzależnionej od zakresu resekcji guza • W przypadku nawrotu pacjenci leczeni wcześniej platyną, którzy pozostali wrażliwi na jej pochodne powinni kontynuować terapię schematami opartymi na platynie • Pacjenci oporni na leczenie schematami opartymi na cisplatynie mogą otrzymywać VAC (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) lub paklitaksel+ gemcytabina jako terapię podtrzymująca • Terapia celowana pojedynczo lub w skojarzeniu może być uznawana za opcję terapeutyczną, lecz jej skuteczność musi być potwierdzona w badaniach klinicznych 	<p>androblastomie powinna być rozważona wśród pacjentów z I stadium słabo zróżnicowanego nowotworu</p> <p>Choroba zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacyjna cytoredukcja jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną przerzutowego lub nawrotowego ziarniszcza; Chemioterapia oparta o pochodne platyny jest najczęściej stosowaną opcją wśród pacjentów z zaawansowaną postacią SCST • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) przez ≥3 cykle lub karboplatyna/ paklitaksel są rekomendowane w pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej oraz wśród pacjentów z nawrotami • Pacjenci z guzami produkującymi steroidy, guzami zawierającymi komórki pleomorficzne, mającymi podwyższoną liczbę mitotyczną, dużymi lub będącymi w zaawansowanym stadium powinni być leczeni dodatkową pooperacyjną chemioterapią opartą na platynie, także BEP jeśli nie były wcześniej stosowane lub terapią skojarzoną taksany + platyna
Holandia	Association of Comprehensive Cancer Centers (ACCC), 2009	<p>Wczesne stadium zaawansowania raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabieg chirurgiczny (ocena stopnia zaawansowania, pobranie próbki guza do badania histopatologicznego) • Chemioterapia adjuwantowa (paklitaksel + karboplatyna) <p>Zaawansowane stadium raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowy zabieg cytoredukcyjny • Uzupełniający zabieg cytoredukcyjny • Chemioterapia skojarzona: taksol + karboplatyna/cisplatyna • Chemioterapia dootrzewnowa (oparta na cisplatynie) • Chemioterapia w nowotworach opornych na platynę (topotekan/ doksorubicyna liposomalna/ gemcytabina/ etopozyd/ pochodne platyny) 	
Wielka Brytania (Szkocja)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2003 ⁴	<p><u>Rekomendacje dla nabłonkowego nowotworu jajnika:</u> Po leczeniu operacyjnym należy wdrożyć chemioterapię w czasie nie dłuższym niż 8 tygodni.</p> <p>Wczesne stadium zaawansowania:</p>	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna (poziom B rekomendacji) • Chemioterapia może być wstrzymana w przypadku przeprowadzonej wcześniej optymalnej resekcji guza wśród pacjentek z wysoko zróżnicowanym nowotworem, ograniczającym się do jajników (stadium 1a lub 1b stopnia 1 wg FIGO) <p>Choroba zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne platyny (karboplatyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (poziom rekomendacji A) • Paklitaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny – rekomendowany po zabiegach operacyjnych, gdy korzyści przeważają nad toksycznym profilem ww. terapii skojarzonej (poziom rekomendacji A) • Pacjentom, którzy wybrali mniej toksyczną terapię lub nie są zakwalifikowani do leczenia taksanami, zaleca się monoterapię karboplatyną (poziom rekomendacji A) • Zastosowanie antracyklin (doksorubicyna) nie jest rekomendowane w terapii I linii leczenia raka jajnika (poziom rekomendacji A) <p>Choroba nawrotowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapię w chorobie nawrotowej powinno się traktować jako terapię paliatywną, w celu leczenia objawów choroby nawrotowej (poziom rekomendacji B) • Objawowe nawroty nowotworu wrażliwego na pochodne platyny powinny być poddawane dalszej terapii platyną w skojarzeniu z paklitakselem (poziom rekomendacji B) • Tamoksifen powinien być rozważony wśród pacjentów, wśród których chemioterapia nie jest odpowiednią metodą leczenia
<p>Wielka Brytania</p>	<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011</p>	<p>Wczesne stadium zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (z rozważeniem limfadenektomii retroperitonealnej) • Chemioterapia adjuwantowa (monoterapia karboplatyną) zalecana tylko wśród kobiet o wysokim ryzyku rozwoju choroby • Chemioterapia adjuwantowa do rozważenia wśród kobiet po suboptymalnej resekcji guza <p>Zaawansowana postać raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia paklitakselem • Leczenie chirurgiczne w celu całkowitej resekcji zmian nowotworowych • Chemioterapia dootrzewnowa zalecana wyłącznie chorym biorącym udział w badaniach klinicznych
<p>Australia</p>	<p>National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2004⁵</p>	<p>Leczenie operacyjne jest podstawowym elementem terapii, którego skuteczność decyduje o dalszych metodach postępowania. W zależności od stopnia zaawansowania stosuje się dodatkowo radioterapię i/lub chemioterapię.</p> <p>Chemioterapia adjuwantowa we wczesnym stadium nowotworu (poziom dowodów II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia adjuwantowa związkami platyny – rekomendowana dla pacjentek z nowotworem jasnokomórkowym lub o wysokim stopniu zróżnicowania (wyższe ryzyko wystąpienia nawrotu); terapia oparta na związkach platyny wydłuża czas do nawrotu choroby oraz przeżycie całkowite pacjentek poddanych wcześniej operacyjnemu usunięciu guza; • Pacjentki ze stopniem IA lub IB wysoko lub średnio zaawansowanego nowotworu nie wymagają stosowania

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>chemioterapii adjuwantowej ze względu na niskie ryzyko nawrotu, narażenie na toksyczność chemioterapii nie jest uzasadnione;</p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapi adjuwantowa nie jest wskazana wśród pacjentek z guzami o granicznej złośliwości (<i>boarderline tumor</i>) <p>Chemioterapia pierwszej linii choroby zaawansowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Związki platyny (poziom dowodów I) Karboplatyna + paklitaxel (poziom dowodów II) Dla pacjentów, wśród których nieodpowiednie jest stosowanie terapii skojarzonej (względy medyczne, stan pacjenta lub jego preferencje) zaleca się monoterapię karboplatiną (poziom dowodów II) Chemioterapia dootrzewnowa może być rozważana w leczeniu pojedynczych przypadków choroby (poziom dowodów II) Wysokodawkowa chemioterapia może być stosowana wyłącznie podczas odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych (poziom dowodów IV) Chemioterapia podtrzymująca lub konsolidująca powinna być stosowana wyłącznie podczas odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych (poziom dowodów II) <p>Leczenie pacjentów z chorobą nawrotową:</p> <ul style="list-style-type: none"> Po stwierdzeniu nawrotu po ponad 6 miesiącach od początkowego leczenia platyną, należy wdrożyć powtórna terapię związkami platyny (poziom dowodów IV) <p>Leczenie pacjentów z opornością na platynę:</p> <p>Topotekan oraz pegylowana doksorubicyna liposomalna wykazują pewną skuteczność w przypadku czasu przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z opornością na platynę/taksany</p>

Użyte skróty: G 1-3 – (ang. grading) stopnie złośliwości histologicznej nowotworów wg FIGO

¹stopień A: co najmniej jedno dobrej jakości randomizowane badanie kliniczne oraz spójność wydanej rekomendacji, poziom Ia: metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych

²stopień B: dobrze skonstruowane, ale nie randomizowane badanie kliniczne w temacie rekomendacji; IIa: co najmniej jedno dobrze zaprojektowane nie randomizowane badanie, zawierające II fazę badań oraz badanie kliniczno-kontrolne

³wszystkie rekomendacje oparte o dowody naukowe poziomu 2A, chyba, że zaznaczono inaczej; 2A – jednolite stanowisko NCCN, oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów; 2B – niejednolite stanowisko NCCN (bez wyraźnych różnic zdań) oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów

⁴poziomy dowodów naukowych określone w rekomendacji: A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT (wysokiej jakości (1++)) lub dobrze zaprojektowane (1+) o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych; B – w skład dowodów naukowych wchodzi wysokiej jakości przeglądy systematyczne studium przypadku lub badań kohortowych lub wysokiej jakości studium przypadku lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędów systematycznych oraz dużym prawdopodobieństwie przeniesienia wniosków z obserwacji na badaną grupę, prezentujące spójne wyniki; Stopnie zaawansowania nowotworu: 1a - wzrost nowotworu ograniczony do jednego jajnika, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni; 1b - wzrost nowotworu ograniczony do obydwu jajników, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni.

⁵poziomy dowodów naukowych określone w rekomendacji: I – dowody oparte na przeglądach systematycznych lub wysokiej jakości badań klinicznych; II – dowody oparte o co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie kliniczne; IV – dowody oparte o serie przypadków z zarówno prospektywną obserwacją jak również retrospektywną i prospektywną; stadium zaawansowania nowotworu: IA – wzrost nowotworu ograniczony do jednego jajnika, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni; IB - wzrost nowotworu ograniczony do obydwu jajników, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 24 września 2013 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

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

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w żadnym z poniższych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony (C49.6), nowotwór złośliwy jajnika (C56).

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. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana we wskazaniach pozarejestacyjnych, zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika), jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2010–2012 stosowanie NPLD było sporadyczne we wskazaniach C49.4 oraz C49.6, w których złożono odpowiednio dla poszczególnych kodów rozpoznań 1 i 2 wnioski o zgodę na refundację. Największą liczbę wniosków/zgód NFZ zarejestrował we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika – C56, w którym chorzy leczeni NPLD stanowili ok. 0,5% w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów (na podstawie danych o chorobowości zaczerpniętych z opinii eksperckich).

Tabela 9. Liczba wniosków, zgód oraz wartości zgód na zastosowanie NPLD w latach 2010-2012

ICD-10	2010			2011			2012		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód (PLN)	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód (PLN)
C49.4	-	-	-	-	-	-	1	1	13 886,40
C49.6	-	-	-	-	-	-	2	2	18 276,96
C56	-	-	-	22	22	201 364,53	17	17	181 663,21
Łącznie	-	-	-	22	22	201 364,53	20	20	213 826,57

[NFZ/CF/DGL/2013/073/0299/W/26817/TC]

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

Informacje na temat wysokości refundacji oraz typu finansowania ocenianej technologii medycznej w rozpatrywanych rozpoznaniach w krajach europejskich uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego pismem z dnia 17.10.2013 r. przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Stan finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w krajach członkowskich UE i EFTA [źródło: pismo Teva Pharmaceuticals Polska z dn. 17.10.2013 r.]

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
Austria	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Belgia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
Bułgaria	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Cypr	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Czechy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Dania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Finlandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Francja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Grecja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Hiszpania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Holandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Pod warunkiem podania w szpitalu
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej		

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
	tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Irlandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Islandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Litwa	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Luksemburg	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Łotwa	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Malta	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	Brak danych	Brak danych
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Niemcy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Zgoda indywidualna
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Norwegia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Pod warunkiem podania w szpitalu
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
Portugalia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Zgoda indywidualna
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Rumunia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Słowenia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Słowacja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony	100%	Leki wymienione w wykazie kategoryzacji
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika	0%	Nie dotyczy
Szwecja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Węgry	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Wielka Brytania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Włochy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		

W rozpatrywanych wskazaniach doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie refundowana w 100% w Bułgarii, Danii, Holandii, Islandii i Norwegii jako **lek szpitalny** oraz w Niemczech i Portugalii **za**

indywidualną zgod. Na Słowacji refundacja dotyczy rozpoznania C49.6, a typ finansowania określono jako: „leki wymienione w wykazie kategoryzacji”.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Nie dotyczy

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie dotyczy

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Nie dotyczy

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku w rozważanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (dostęp przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 października 2013 r., strategia obejmowała wszystkie doniesienia do momentu wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Ze względu na charakterystykę ocenianych problemów zdrowotnych wyszukiwanie przeprowadzono oddzielnie dla rozpoznań C49.4 i C49.6 oraz oddzielnie dla rozpoznania C56. Obie strategie wyszukiwania zostały oparte na słowach kluczowych uwzględniających przedmiotowe jednostki chorobowe oraz ocenianą technologię. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami, punktami końcowymi ani metodyką. Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie, zastosowano indeksację synonimów MeSH oraz Thesaurus. W trakcie przeprowadzanego wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z czym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez ekspertów.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano w rozpoznaniu C49.4 oraz C49.6 w: PubMed 79 rekordów, Embase (przez Ovid) 11 rekordów oraz w Cochrane Library 5 rekordów. Wyszukiwanie dla kodu rozpoznania C56 wykazało w bazie PubMed 41 rekordów, Embase (przez Ovid) 5 rekordów oraz w Cochrane Library 9 rekordów. W wyniku usunięcia duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano łącznie 20 publikacji. Ostatecznie, na podstawie analizy pełnych tekstów, w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki 6 publikacji.

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

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz PubMed, Cochrane Library i Embase nie odnaleziono żadnych dowodów wtórnych w postaci przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, odnoszących się do stosowania NPLD w co najmniej jednym z rozpoznań zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów: C49.4, C49.6, C56. Co więcej, nie odnaleziono także żadnych dowodów pierwotnych wysokiej jakości (badania randomizowane III fazy) ani średniej jakości (badania obserwacyjne) opisujących skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowych wskazaniach.

Dla wskazań C49.4 oraz C49.6 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 pierwsze badało 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 (Rozdz. 6.1.5.2.2.).

Odnaleziono również 4 publikacje poświęcone efektywności klinicznej przedmiotowej technologii we wskazaniu C56 (nowotwór złośliwy jajnika), w tym dwa badania kliniczne II fazy:

- Angioli R et al., Liposome-encapsulated doxorubicin citrate in previously treated recurrent/metastatic gynecological malignancies, *Int Gynecol Cancer*, 17,88-93, 2007;
- Angioli R, et al. Liposome Encapsulated Doxorubicin Citrate (LEDC) as an Alternative Therapeutic Option for Patients with Recurrent Ovarian Cancer Suffering from Doxorubicin-Related Cutaneous Toxicity. *Chemotherapy* 2: 113, 2013;
- Eichbaum M et al., Non-pegylated liposome encapsulated doxorubicin as second-line therapy for patients with platinum-refractory recurrent ovarian cancer: Preliminary data of a multicenter phase II trial; *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol./is. 282/(S128), October 2010 (**publikacja w postaci abstraktu**);
- Sambataro D. et al., Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLED) and cyclophosphamide in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: Final results of a phase II study; *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e15544), 2012 (**publikacja w postaci abstraktu**).

Pierwsza publikacja poświęcona była zbadaniu skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii wśród pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, w tym z rakiem jajnika. Druga publikacja opisywała leczenie NPLD jako alternatywę dla pacjentek z nowotworem jajnika i powikłaniami skórными wcześniej leczonych PLD. W trzeciej podano wstępne wyniki próby klinicznej II fazy, badającej efektywność NPLD stosowanej jako II linia leczenia wśród pacjentek z rakiem jajnika, natomiast w czwartej zawarto podsumowanie wyników próby klinicznej II fazy, gdzie NPLD podawano w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań oraz uzyskane wyniki dotyczące efektywności klinicznej.

Angioli 2007

Badanie kliniczne Angioli 2007 zaprojektowano w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej w powłoce lipidowej (LEDC – liposome-encapsulated doxorubicin citrate) wśród pacjentek z nawrotowym/przerzutowym nowotworem złośliwym. Nie określono szczegółowej metodyki badania.

Populacja: 36 pacjentek ze złośliwymi nowotworami ginekologicznymi, w tym z rakiem jajnika (42%, 15 pacjentek), rakiem endometrium (30%, 11 pacjentek) oraz rakiem szyjki macicy (28%, 10 pacjentek), zakwalifikowanych do chemioterapii paliatywnej.

Interwencja: doksorubicyna liposomalna w powłoce lipidowej (LEDC – liposome-encapsulated doxorubicin citrate) w dawce 75 mg/m² lub 60 mg/m², jako trzecia linia leczenia u 25 pacjentów (70%) lub czwarta linia leczenia u 11 pacjentów (30%). Średnia liczba cykli podania LEDC wyniosła 3 (zakres od 2 do 9).

Wyniki: W grupie pacjentów z nowotworem jajnika zaobserwowano największy spośród wszystkich badanych odsetek występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (20%). Wśród grupy chorych z nowotworem jajnika chorobę stabilną, trwającą 18 tygodni zaobserwowano u 5 pacjentek (33%), natomiast progresja choroby nastąpiła u 7 kobiet (47%).

Tabela 11. Skuteczność kliniczna LEDC w nowotworach ginekologicznych [źródło: Angioli 2007]

Lokalizacja nowotworu	Odpowiedź częściowa, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Progresja choroby, n (%)
Jajnik	3/15 (20)	5/15 (33)	7/15 (47)
Endometrium	2/11 (18)	3/11 (27)	6/11 (54)
Szyjka macicy	1/10 (10)	2/10 (20)	7/10 (70)
Razem	6/36 (17)	10/36 (28)	20/36 (55)

Wg autorów badania LEDC wykazała aktywność przeciwnowotworową wśród pacjentów z nawrotowym/przerzutowym nowotworem ginekologicznym, a akceptowalną pod względem toksyczności dawkę leku określono na poziomie 60 mg/m². Szczegółowe dane dostępne w publikacji dotyczące bezpieczeństwa opisano w Rozdz. 6.1.5.2.2.

Angioli 2013

Badanie Angioli 2013 objęło 43 pacjentki z nawrotową chorobą nowotworową jajnika, cierpiące z powodu toksycznych reakcji skórnych. Jako kryterium włączenia do badania przyjęto m.in. występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka-stopą) oraz wcześniejsze stosowanie co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Terapią pierwszej linii u wszystkich włączonych do badania była karboplatyna. Pacjentki otrzymywały LEDC dożylnie w dawce 50 mg/m² co 3 tygodnie aż do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nieakceptowalnym poziomie toksyczności.

Autorzy publikacji podkreślają, że leczenie nawrotowego lub przerzutowego nowotworu jajnika często sprowadza się wyłącznie do terapii paliatywnej. Wartość terapeutyczna drugiej linii leczenia oraz jej wpływ na przeżycie są bardzo niewielkie. Substancje aktywne takie jak epirubicyna, etopozyd, topotekan, gemcytabina czy pegylowana doksorubicyna liposomalna wykazują poziom odpowiedzi w zakresie od 9% do 33%, ale przedłużona remisja występuje rzadko. Najczęstszym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu nawrotowych postaci choroby jest pegylowana doksorubicyna liposomalna (PLD), która ze względu na wielkość cząsteczki podlega wynacznieniu ze śródbłonkowych struktur nowotworowych. W połączeniu z dłuższym okresem półtrwania następuje wzmożony transport substancji do komórek nowotworu, ale jednocześnie zwiększa się ryzyko przedostania się cytostatyku do zdrowych komórek organizmu o większej przepuszczalności mikronaczyniowej, szczególnie do naczyń włosowatych rąk i stóp. Miejscowa akumulacja substancji może powodować reakcje zapalne skóry, zwane zespołem ręka-stopą, który często powoduje redukcję dawki lub opóźnienia w leczeniu.

W porównaniu do PLD, LEDC wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść LEDC w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Po 3 pierwszych cyklach leczenia LEDC, 3 spośród 43 pacjentek wykazały odpowiedź całkowitą (6%), 9 (20%) odpowiedź częściową, 21 (46%) utrzymywało stabilny przebieg choroby, a u 10 pacjentek (23%) stwierdzono progresję. Planowanej liczbie 6 cykli chemioterapii poddanych zostało 74% pacjentek. Po tym czasie 3 z 43 pacjentek (6%) w dalszym ciągu były na etapie całkowitej remisji, 9 pacjentek wykazywało częściową remisję (20%), 16 (37%) badanych utrzymywało stabilny przebieg choroby, a 4 pacjentki (9%) wykształciły progresję choroby.

Autorzy publikacji stwierdzili dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą LEDC, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię LEDC uznano za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

Eichbaum 2010 (dane z wstępnych wyników badania, publikacja w postaci abstraktu)

Metodyka: Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy zostało przeprowadzone w celu oceny tolerancji doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPLD) w leczeniu II linii pacjentek z nawrotowym nowotworem jajnika po niepowodzeniu terapii związkami platyny. Dawkę NPLD modyfikowano podczas badania, podając 75 mg/m² leku lub 60 mg/m². Toksyczność mierzona była za pomocą kryteriów CTC-NCI. Odpowiedź na leczenie oceniano co 3 kursy terapii za pomocą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego oraz poziomu markerów nowotworowych Ca125. Do badania włączono 29 pacjentek.

Wyniki: Odpowiedź całkowita na leczenie (ORR) wyniosła 22%.

Podsumowanie: NPLD w dawce 60 mg/m² wydaje się przynosić dobre efekty leczenia bez jednoczesnego występowania toksyczności hematologicznej oraz z akceptowalnym poziomem toksyczności niehematologicznej (głównie w postaci nudności).

Sambataro 2012 (publikacja w postaci abstraktu)

Metodyka: Badanie kliniczne II fazy typu *open-label* zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dwulekowego schematu terapeutycznego zawierającego NPLD oraz cyklofosfamid u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. Do badania włączono 32 pacjentki z platynoopornym/nawrotowym

nowotworem jajnika, które poddane były wcześniej średnio dwóm liniom leczenia (zakres od 1 do 5). Dawkę leku określono dla NPLD na poziomie 60 mg/m², dla cyklofosfamidu dawka wynosiła 600 mg/m².

Wyniki: Wśród 30 pacjentek ocenianych pod względem odpowiedzi na leczenie (nie podano przyczyn wykluczenia z oceny 2 pacjentek), zaobserwowano 5 częściowych odpowiedzi na leczenie (17%) oraz 10 przypadków choroby stabilnej (33%). Średni czas do progresji choroby wyniósł 13 tygodni, a średni czas przeżycia 46 tygodni.

Podsumowanie: Wyniki uzyskane w badaniu są zbliżone do innych podejmujących przedmiotowy temat. Autorzy badania stwierdzają, że stosowanie NPLD w skojarzeniu z cyklofosfamidem wśród pacjentek z platynoopornym/nawrotowym nowotworem jajnika jest skuteczne i bezpieczne, ale schemat ten nie gwarantuje zmian w rokowaniu.

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

W celu zidentyfikowania trwających bądź planowanych badań klinicznych nad doksorubicyną liposomalną niepegylowaną stosowaną w przedmiotowych rozpoznaniach przeszukano internetowe rejestry badań klinicznych. Zidentyfikowano dwie próby kliniczne podejmujące badania w zakresie stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu raka jajnika:

- NCT01705158 - Myocet[®] - Carboplatine in Ovarian Cancer in Relapse, Sensitive to the Platinum (MYCA); Badanie kliniczne I i II fazy (pacjenci jeszcze nie rekrutowani); sponsor: ARCAGY/ GINECO GROUP.
- NCT01100372 - Liposome-Encapsulated Doxorubicin Citrate With or Without Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer; randomizowane badanie II fazy (w trakcie rekrutacji pacjentów); sponsor: Medical University Innsbruck.

Obydwa z odnalezionych badań nie zostały jeszcze wdrożone.

[\[http://clinicaltrials.gov\]](http://clinicaltrials.gov)

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy

6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C49.4, C49.6

Mross 2003

W próbie klinicznej I fazy typu *open-label* badano farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi (18 pacjentów). Wśród nich 22% stanowili chorzy 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 klinicznego I fazy typu *open-label* 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 ifosfamidem 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.

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 12. Hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentów z przerzutowymi 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.

Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C56

Angioli 2007

W grupie 36 pacjentek z jednym z trzech analizowanych nowotworów ginekologicznych (jajnika, endometrium oraz szyjki macicy), podczas badania nie zarejestrowano żadnego zgonu z powodu stosowanego leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono mielosupresję, w szczególności neutropenię (głównie po drugim cyklu leczenia). Tylko u jednej z badanych pacjentek wykształcił się zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Dwie spośród pacjentek przyjmujących LEDC w dawce 75 mg/m² zawiesiły leczenie z powodu gorączki neutropenicznej, natomiast 9 pacjentek z tej grupy wymagało zmniejszenia dawki leku o 25% z powodu toksyczności hematologicznej (do poziomu 60 mg/m²).

Terapię LEDC uznano za dobrze tolerowaną przez pacjentki z nowotworami ginekologicznymi; korzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazano wśród pacjentek przyjmujących lek w dawce 60 mg/m².

Angioli 2013

Wśród 43 pacjentek z nawrotowym nowotworem jajnika oraz zespołem PPE, po 3 cyklach chemioterapii LEDC nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była mielosupresja. Neutropenia w stopniu G1, G2, G3 wystąpiła odpowiednio u 23%, 34% i 11% pacjentek, a w jednym przypadku stwierdzono gorączkę neutropeniczną (G4), w wyniku której pacjentka została wyłączona z dalszego badania. Siedmiu pacjentkom (16%) zredukowano dawkę leku o 25% w wyniku wystąpienia neutropenii lub anemii stopnia G3. Po 6 cyklach terapii nie zaobserwowano żadnego przypadku hematologicznej toksyczności w stopniach G3 oraz G4. Neutropenia i anemia pozostały jednak najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (neutropenia w stopniu G1: 20 pacjentek (46%), w stopniu G2: 15 pacjentek (34%)). W żadnym z okresów obserwacji nie stwierdzono epizodów toksyczności sercowej.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, w tym jajnika [źródło: Angioli 2007] oraz wśród pacjentek z nowotworem jajnika po 3 cyklach terapii [źródło: Angioli 2013]

Zdarzenia niepożądane	Angioli 2007 N= 36				Angioli 2013 N= 43			
	G1, n (%)	G2, n (%)	G3, n (%)	G4, n (%)	G1, n (%)	G2, n (%)	G3, n (%)	G4, n (%)
Neutropenia	5 (14)	14 (39)	8 (22)	7 (19)	10 (23)	15 (34)	5 (11)	1 (2)
Anemia	9 (25)	17 (47)	5 (14)	2 (6)	12 (27)	10 (23)	2 (5)	-
Trombocytopenia	11 (31)	4 (11)	3 (8)	-	3 (7)	2 (5)	-	-
Nudności i wymioty	4 (11)	1 (3)	-	-	6 (14)	2 (5)	-	-
Zaparcia	3 (8)	17 (47)	-	-	-	-	-	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-	-	1 (3)	-	*	*	*	*
Stany zapalne	1 (3)	-	1 (3)	-	-	-	-	-
Alopecja	5 (14)	19 (53)	-	-	5 (11)	16 (37)	-	-
Kardiologiczne (redukcja EF > 10%)	-	-	-	-	-	-	-	-

EF – (ang. ejection fraction) frakcja wyrzutowa; G – stopień toksyczności

Eichbaum 2010

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowane podczas badania to mdłości i wymioty u 16 pacjentek (55%) w stopniu I i II; nie zarejestrowano przypadków wystąpienia PPE. Hematologiczne zdarzenia niepożądane III stopnia wystąpiły u 2 pacjentek (7%). W wyniku występowania powyższych zdarzeń, zmniejszono dawkę leku z 75 mg/m² do 60 mg/m², po czym nie rejestrowano zdarzeń niepożądanych w stopniu III i IV, z wyjątkiem trzech pacjentek z reakcją alergiczną III stopnia, którą łatwo złagodowano.

Sambataro 2012

Wśród 32 pacjentek z platynoopornym/nawrotowym nowotworem jajnika zastosowano średnio 3 cykle chemioterapii NPLD w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 obserwowano w postaci: wymiotów (6%), biegunki (3%), astenii i alopecji. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych w stopniu 4.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 13. Argumenty za i przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii	Argumenty przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii
Rozpoznanie C49.4, C49.6		
[REDACTED]	<ol style="list-style-type: none"> „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. Jest to lek rekomendowany przez polskie, europejskie (ESMO) i amerykańskie (NCCN) rekomendacje jako opcja terapeutyczna u chorych na wybrane MTM (głównie aggressive fibromatosis i mięsaka Kaposiego), biorąc pod uwagę, że istnieją niewielkie grupy terapeutyczne w tej grupie nowotworów. Jest to powszechnie stosowana opcja o udowodnionej skuteczności w leczeniu mięsaka Kaposiego w oparciu o wyniki badania III fazy i analiz retrospektywnych. Leczenie doksorubicyną liposomalną jest stosowane rutynowo w leczeniu systemowym jedynie w wybranych, rzadkich podtypach MTM: mięsaka Kaposiego, angiosarcoma i aggressive fibromatosis (desmoid type).” 	<ol style="list-style-type: none"> „Nie jest to rutynowa opcja postępowania w większości typów histologicznych MTM. Brak istotnych badań III fazy w ogólnej populacji chorych na zaawansowane MTM.”
Rozpoznanie C56		
[REDACTED]	<ol style="list-style-type: none"> „Liposomalna doksorubicyna niepegylowana (DLNP) jest skuteczniejsza niż epirubicyna pod względem kluczowych punktów końcowych – czasu trwania odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Kardiotoksyczność jest mniejsza zarówno w przypadku stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej i niepegylowanej, niż w 	<ol style="list-style-type: none"> Wykazanie stabilizacji choroby nowotworowej (raka endometrium) u około 27% pacjentek bez całkowitej lub częściowej odpowiedzi w nawrotowym raku endometrium leczonych wcześniej taksanami/pochodnymi platyny – badanie kliniczne II fazy. Toksyczność hematologiczna, w mniejszym stopniu toksyczność skórna, zapalenie jamy ustnej,

	<p>przypadkach stosowania konwencjonalnej doksorubicyny. Stąd wynika możliwość stosowania wyższych dawek maksymalnych dla DLNP.</p> <p>3. Obserwowano mniejszą ilość przypadków zespołu ręka-stopa ciężkiego stopnia (CTC Grade ≥ 3) w przypadku stosowania DLNP w raku piersi.</p> <p>4. Terapia tańsza w przypadku DLNP niż w przypadku liposomalnej doksorubicyny pegylowanej.”</p>	<p>nudności, wymioty.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„- opcja leczenia systemowego chorych na raka jajnika z rozpoznaniem nawrotu choroby</p> <p>- doksorubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa ze względu na mniejszą dystrybucję do tkanek serca, jelit i błony śluzowej żołądka”</p>	<p>„- Myocet jest lekiem o gorszych parametrach dystrybucji tkankowej w porównaniu do leku z tej samej rodziny-pegylowanej doxorubicyny liposomalnej, jego rolę w leczeniu raka jajnika spełnia doxorubicyna liposomalna pegylowana.</p> <p>- Brak badań randomizowanych zastosowania leku Myocet u chorych na raka jajnika.</p> <p>Brak prac wykazujących przewagę w zastosowaniu leku Myocet w porównaniu do pegylowanej doxorubicyny.”</p>

* źródła, na które powołuje się ekspert dotyczą pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, a zakres wskazań przez niego analizowanych jest szerszy niż uwzględniony w raporcie (odwołania m.in. do mięsaka Kaposiego, który leży poza obszarem zainteresowania niniejszej analizy)

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika)** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Problem zdrowotny

C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i miękkiej tułowia, nie określony)

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.

C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Niespecyficzność objawów powoduje, że większość przypadków wykrywana jest w zaawansowanym stadium nowotworu, co utrudnia postępowanie diagnostyczne oraz zmniejsza szanse na całkowite

wyleczenie. Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz chemioterapię.

Rekomendacje kliniczne

Informacje z przeglądu rekomendacji klinicznych wykazały, że NPLD nie jest uwzględniana w postępowaniu terapeutycznym wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, nowotworem tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określonym ani nowotworem złośliwym jajnika. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) we wskazaniach C49.4 oraz C49.6 lub na pochodnych platyny w rozpoznaniu C56.

Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Podczas przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani metaanaliz poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowane badania pierwotne dotyczyły wyłącznie małych populacji, często obejmujących również inne, poza rozpatrywanymi, rozpoznania. Wyniki skuteczności klinicznej są więc na niskim poziomie wiarygodności, a celem przeprowadzanych badań było głównie określenie poziomu bezpieczeństwa NPLD.

Rozpoznanie C49.4, C49.6

Chemioterapia w leczeniu MTM stosowana jest jako jedna z terapii uzupełniających podstawowe leczenie chirurgiczne. W badaniach klinicznych I fazy podejmujących temat efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z MTM skupiano się na bezpieczeństwie jej stosowania, farmakokinetyce oraz ustaleniu optymalnej dawki leku. Nie zidentyfikowano źródeł informacji na temat skuteczności klinicznej badanej substancji.

Na podstawie próby klinicznej I fazy typu *open-label* badającej farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi stwierdzono, że 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). Należy jednak zauważyć, iż badana, nieliczna próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM, dlatego wyniki uznaje się za mało wiarygodne.

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.

Rozpoznanie C56

Z dostępnych informacji w postaci przeglądów niesystematycznych oraz badań klinicznych I i II fazy wynika, że we wskazaniu C56 NPLD przejawia aktywność przeciwnowotworową na relatywnie niskim poziomie (odsetek odpowiedzi – częściowej lub całkowitej nieprzekraczający łącznie 50%), przy czym dostępne dane dotyczą stosowania leku w II lub następnych liniach leczenia (na podstawie wstępnych wyników badania Eichbaum 2010 (N=29) odpowiedź całkowita na leczenie wyniosła 22% przy stosowaniu NPLD w II linii leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sambataro 2012 (N=30) odpowiedź częściową stwierdzono u 17% badanych, a chorobę stabilną u 33%. W przypadku stosowania leku w linii III i następnych w badaniu Angioli 2013 (N=43) odpowiedź całkowita wyniosła 6%, a odpowiedź częściowa 20%, natomiast w badaniu Angioli 2007 (N=36) u 20% chorych osiągnięto odpowiedź częściową).

W porównaniu do PLD (najczęściej stosowanej w leczeniu nawrotowych postaci choroby), NPLD wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść NPLD w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Podczas terapii wnioskowaną substancją obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3. lub 4.) w postaci neutropenii, anemii, trombocytopenii, PPE, stanów zapalnych, reakcji alergicznej, przy czym najczęstsze były neutropenia i anemia.

Autorzy dostępnych publikacji wskazywali na dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą NPLD, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były

przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię NPDŁ uznano za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

8. Piśmiennictwo

- ACCC 2009** Van der Burg M E L et al., Ovarian carcinoma, Association of Comprehensive Cancer Centers, 2009 Oct. 1.53, Holandia 2009
- ACN 2004** Clinical practice guidelines for the management of woman with epithelial ovarian cancer, Australian Cancer Network, marzec 2004
- Angioli 2007** Angioli R et al., Liposome-encapsulated doxorubicin citrate In previously treated recurrent/metastatic gynecological malignancies, *Int Gynecol Cancer* 2007, 17,88-93, 2007
- Angioli 2013** Angioli R, et al. Liposome Encapsulated Doxorubicin Citrate (Leduc) as an AlternativeTherapeutic Option for Patients with Recurrent Ovarian Cancer Suffering from Doxorubicin-Related Cutaneous Toxicity. *Chemotherapy* 2: 113, 2013
- 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
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009;
- CMKP 2011** Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
- Eichbaum 2010** Eichbaum M et al., Non-pegylated liposomeencapsulated doxorubicin as second-line therapy for patients with platinum-refractory recurrent ovarian cancer: Preliminary data of a multicenter phase II trial; *Archives of Gynecology and Obstetrics*, October 2010, vol./is. 282/(S128)
- ESMO 2012 (1)** 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
- ESMO 2012 (2)** Colombo N et al., Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Medical Oncology, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii20–vii26, 2012
- Kornafel 2011** Kornafel J., Mądry R. et al., Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii, tom I, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011
- 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
- NCCN 2007** Demetri G D et al., Soft tissue sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2007, National Comprehensive Cancer Network, 2007
- NICE 2011** Ovarian cancer; The recognition and initial management of ovarian cancer; NICE clinical guideline 122, National Institute for Clinical Excellence, Kwiecień 2011
- Ochman 2006** Ochman K. Utrata heterozygotyczności loci sprzężonych z genami *BRCA1* i *BRCA2* w rakach jajnika (rozprawa doktorska); Katedra i Zakład Biologii i Genetyki AMG; Gdańsk 2006
- 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
- PTG 2006** Spaczyński M et al., Rekomendacje PTG dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań 2006
- Ruka 2010** Ruka W, Rutkowski P et al., Rekomendacje; Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, *Journal of Oncology*, 2010, vol. 60 (1), 55-65
- Sombataro 2012** Sombataro D. et al., Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLED) and cyclophosphamide in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: Final results of a phase II study; *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e15544)
- SIGN 2003** Harper D et al., Epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, październik 2003
- Stroppa 2010** 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
- WHO 2002** Fletcher C et al., World Health Organization Classification of Tumours, Pathology

and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, World Health Organization, IARC Press, Lyon, 2002

9. Załączniki

Załącznik 1.

Tabela 14. Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii standardowej we wskazaniach C49.4, C49.6

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	59099908 16156	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	59099908 16163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44,41	44,41	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	59099908 16170	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	59099908 16187	1005.0, Carboplatinum	193,32	204,92	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	59099908 16194	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	59099904 50015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,04	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	59099904 50022	1005.0, Carboplatinum	58,32	61,82	49,81	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	59099904 50039	1005.0, Carboplatinum	168,48	178,59	149,43	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	59099906 62753	1005.0, Carboplatinum	194,4	206,06	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	59099906 62760	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 76733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,81	49,81	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	59099907 76740	1005.0, Carboplatinum	123,9	131,33	131,33	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	59099907 87371	1005.0, Carboplatinum	172,8	183,17	149,43	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 87388	1005.0, Carboplatinum	19,44	20,61	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 87395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	216	228,96	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,33	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,42	44,42	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	108,43	108,43	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	71,55	71,55	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	328,67	328,6	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	164,33	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	164,33	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	328,67	328,6	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	82,15	82,15	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216	1014.1, Doxorubicinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,55	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	183,17	183,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,05	18,32	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,21	41,21	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	109,9	109,9	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,93	38,93	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213	1015.0, Epirubicinum	169,56	179,73	179,73	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312	1015.0, Epirubicinum	30,78	32,63	32,63	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329	1015.0, Epirubicinum	141,48	149,97	149,97	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864	1015.0, Epirubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871	1015.0, Epirubicinum	334,8	354,89	354,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,79	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	200,34	200,34	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099906 61541	1015.0, Epirubicinum	378	400,68	400,68	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099911 04313	1015.0, Epirubicinum	41,19	43,66	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099911 04320	1015.0, Epirubicinum	205,95	218,31	192,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	59099911 04337	1015.0, Epirubicinum	410,4	435,02	384,04	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	59099911 04344	1015.0, Epirubicinum	810	858,6	768,08	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 96373	1015.0, Epirubicinum	31,32	33,2	33,2	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 96397	1015.0, Epirubicinum	96,12	101,89	101,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099907 96403	1015.0, Epirubicinum	367,2	389,23	389,23	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099906 45275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,69	35,69	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099906 45299	1015.0, Epirubicinum	181,15	192,02	192,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099906 45305	1015.0, Epirubicinum	199,15	211,1	211,1	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099906 45312	1015.0, Epirubicinum	370,83	393,08	393,08	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	59099907 52416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,34	34,34	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 52515	1015.0, Epirubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	59099907 76016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	59099907 76115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	59099907 76214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	304,8	304,8	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807	1022.0, Idarubicinum	575,1	609,61	609,6	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	435,02	304,8	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	812,81	609,6	bezpłatne	0
Ilofosamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ilofosamidum	120,42	127,65	127,65	bezpłatne	0
Ilofosamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ilofosamidum	217,62	230,68	230,68	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2083,92	2083,92	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	251,63	251,63	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	690,08	690,08	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,67	21,67	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	50,02	50,02	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	59099907 26943	1025.0, Irinotecanum	21,06	22,32	22,32	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 26950	1025.0, Irinotecanum	48,6	51,52	51,52	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 96946	1025.0, Irinotecanum	145,8	154,55	154,55	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 96953	1025.0, Irinotecanum	248,4	263,3	263,3	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	59099907 66482	1025.0, Irinotecanum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 66499	1025.0, Irinotecanum	75,6	80,14	80,14	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 66505	1025.0, Irinotecanum	189	200,34	200,34	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	59099908 71056	1025.0, Irinotecanum	36,18	38,35	38,35	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	59099908 71087	1025.0, Irinotecanum	81	85,86	85,86	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	59099908 71124	1025.0, Irinotecanum	129,6	137,38	137,38	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	59099908 71155	1025.0, Irinotecanum	253,8	269,03	269,03	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25 ml	59099908 71162	1025.0, Irinotecanum	426,6	452,2	452,2	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
trihydricum									
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	400,68	400,68	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,58	8,58	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	17,15	17,15	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	34,3	34,3	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990615742	1028.2, Methotrexatum inj.	86,4	91,58	80,14	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,16	17,15	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,69	68,6	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	33,2	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	57,24	57,24	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	80,14	80,14	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	160,27	160,27	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	331,99	331,99	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,34	34,34	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	154,55	154,55	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 5	59099900	1032.0,	48,12	51,01	51,01	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 30 mg	ml	18383	Paclitaxelum					
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	59099900 18390	1032.0, Paclitaxelum	160,41	170,03	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	59099900 18406	1032.0, Paclitaxelum	240,61	255,05	255,05	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	59099900 18420	1032.0, Paclitaxelum	481,23	510,1	510,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099908 40267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,38	33,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	59099908 40274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	58,38	58,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099908 40281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	162,9	162,9	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 300 mg	59099904 22463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	510,01	510,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	59099910 60619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	72,12	51,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 100 mg	59099910 60633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	240,41	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099906 68878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1088,47	510,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099909 76010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	106,23	51,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	59099909 76027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	332,45	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	59099909 76034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	894,09	442,09	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	59099901 27412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,32	10,6	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099907 75316	1036.0, Tamoxifenum	10,01	10,61	10,6	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099907 22518	1036.0, Tamoxifenum	5,35	5,67	5,3	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	59099907 22419	1036.0, Tamoxifenum	10	10,6	10,6	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	59099908 05082	1080.0, Temozolomidum	27	28,62	28,62	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	59099908 05105	1080.0, Temozolomidum	108	114,48	114,48	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	59099908 05136	1080.0, Temozolomidum	518,4	549,5	549,5	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	59099908 05150	1080.0, Temozolomidum	756	801,36	801,36	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	59099908 05174	1080.0, Temozolomidum	972	1030,32	1030,32	bezpłatne	0
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	59099908 05198	1080.0, Temozolomidum	1447,2	1534,03	1534,03	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	59099906 72158	1080.0, Temozolomidum	218,16	231,25	152,26	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	59099906 72172	1080.0, Temozolomidum	1090,8	1156,25	761,29	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	59099906 72196	1080.0, Temozolomidum	2727	2890,62	1903,23	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	59099906 72219	1080.0, Temozolomidum	1527,12	1618,75	1065,81	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	59099906 72233	1080.0, Temozolomidum	1963,44	2081,25	1370,33	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	59099907 16999	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,81	38,06	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	40373530 09967	1080.0, Temozolomidum	35,91	38,06	38,06	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	40373530 09974	1080.0, Temozolomidum	143,64	152,26	152,26	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	40373530 09981	1080.0, Temozolomidum	718,2	761,29	761,29	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1065,81	1065,81	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1370,33	1370,33	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1903,23	1903,23	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	1080.0, Temozolomidum	35,91	38,06	38,06	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	1080.0, Temozolomidum	143,64	152,26	152,26	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	1080.0, Temozolomidum	718,2	761,29	761,29	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1065,81	1065,81	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1370,33	1370,33	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1903,23	1903,23	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	612,47	556,37	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3709,15	3709,15	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	1193,4	1265	858,6	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	954,72	1012	686,88	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	662,53	662,53	bezpłatne	0
Topotecanum	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 6 ml	5909990896448	1038.1, Topotecanum inj.	321,3	340,58	340,58	bezpłatne	0
Topotecanum	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania	5 fiol. a 6	59099908	1038.1,	1606,5	1702,89	1702,89	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowa nia	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	ml	96455	Topotecanum inj.					
Topotecanum	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	59099907 96595	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	338,52	338,52	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	59099909 04297	1038.1, Topotecanum inj.	1836	1946,16	1946,16	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	59099907 17125	1038.1, Topotecanum inj.	864	915,84	858,6	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 4 ml	59099907 17149	1038.1, Topotecanum inj.	3240	3434,4	3434,4	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1ml	59099909 24660	1038.1, Topotecanum inj.	102,6	108,76	108,76	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2ml	59099909 24677	1038.1, Topotecanum inj.	205,2	217,51	217,51	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4ml	59099909 24684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	331,99	331,99	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	59099909 84756	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	104,19	104,19	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	59099909 84770	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	338,52	338,52	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	59099901 17321	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	59099901 17413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	59099906 69493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099906 69523	1041.0, Vincristinum	125,71	133,25	133,25	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 1 ml	59099901 73617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	785,29	785,28	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 5 ml	59099901 73624	1042.1, Vinorelbinum inj	3704,17	3926,42	3926,42	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	59099909 45016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	185,07	185,07	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	277,59	277,59	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	789,91	785,28	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1579,82	1579,82	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0

Załącznik 2.

Tabela 15. Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii standardowej we wskazaniu C56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44,41	44,41	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	204,92	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	59099904 50015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,04	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	59099904 50022	1005.0, Carboplatinum	58,32	61,82	49,81	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	59099904 50039	1005.0, Carboplatinum	168,48	178,59	149,43	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	59099906 62753	1005.0, Carboplatinum	194,4	206,06	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	59099906 62760	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 76733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,81	49,81	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	59099907 76740	1005.0, Carboplatinum	123,9	131,33	131,33	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	59099907 87371	1005.0, Carboplatinum	172,8	183,17	149,43	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099907 87388	1005.0, Carboplatinum	19,44	20,61	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	59099907 87395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	59099907 87401	1005.0, Carboplatinum	216	228,96	199,24	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099904 77418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,33	16,6	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	59099904 77425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,42	44,42	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	59099904 77432	1005.0, Carboplatinum	102,29	108,43	108,43	bezpłatne	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	59099903 45618	1099.0, Chlorambucilum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	59099901 80813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	59099901 80820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	71,55	71,55	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	328,67	328,6	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	164,33	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	164,33	164,3	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	328,67	328,6	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	82,15	82,15	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	263,87	279,7	279,7	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	496,07	525,83	525,83	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	486	515,16	515,16	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2	1 fiol. a 25	59099904	1014.1,	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
	mg/ml	ml	71027	Doxorubicinum					
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	59099902 35612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	59099902 35711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	59099901 29515	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	59099908 42216	1014.1, Doxorubicinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099911 28517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099911 28524	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099909 83018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1946,16	1946,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099904 29011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,55	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099904 29028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	59099906 14837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	59099906 14844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	183,17	183,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099908 59405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099908 59443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,05	18,32	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099908 59474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,21	41,21	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	59099908 59481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	109,9	109,9	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099908 59535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	59099908 51393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,93	38,93	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	59099901 29416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	59099911 14213	1015.0, Epirubicinum	169,56	179,73	179,73	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099911 14312	1015.0, Epirubicinum	30,78	32,63	32,63	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099911 14329	1015.0, Epirubicinum	141,48	149,97	149,97	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 79864	1015.0, Epirubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099907 79871	1015.0, Epirubicinum	334,8	354,89	354,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099906 61497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,79	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	59099906 61503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099906 61527	1015.0, Epirubicinum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099906 61534	1015.0, Epirubicinum	189	200,34	200,34	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099906 61541	1015.0, Epirubicinum	378	400,68	400,68	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	59099911 04313	1015.0, Epirubicinum	41,19	43,66	38,4	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	59099911 04320	1015.0, Epirubicinum	205,95	218,31	192,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	59099911 04337	1015.0, Epirubicinum	410,4	435,02	384,04	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	59099911 04344	1015.0, Epirubicinum	810	858,6	768,08	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 96373	1015.0, Epirubicinum	31,32	33,2	33,2	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 96397	1015.0, Epirubicinum	96,12	101,89	101,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099907 96403	1015.0, Epirubicinum	367,2	389,23	389,23	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099906 45275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,69	35,69	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099906 45299	1015.0, Epirubicinum	181,15	192,02	192,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099906 45305	1015.0, Epirubicinum	199,15	211,1	211,1	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099906 45312	1015.0, Epirubicinum	370,83	393,08	393,08	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	59099907 52416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,34	34,34	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 52515	1015.0, Epirubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	59099907 76016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	59099907 76115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	59099907 76214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	59099907 76313	1016.0, Etoposidum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099903 36258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	76,7	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	59099904 50633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	59099904 50657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,3	19,3	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	59099904 77913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	8,01	7,72	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	77,22	77,22	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,74	3,74	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,78	7,72	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	15	15	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	74,47	74,47	bezpłatne	0
Ilofosamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ilofosamidum	120,42	127,65	127,65	bezpłatne	0
Ilofosamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ilofosamidum	217,62	230,68	230,68	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2083,92	2083,92	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	251,63	251,63	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	690,08	690,08	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,67	21,67	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	50,02	50,02	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne	0
Irinotecani	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 5	59099900	1025.0,	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
hydrochloridum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml	ml	13876	Irinotecanum					
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	59099907 26943	1025.0, Irinotecanum	21,06	22,32	22,32	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 26950	1025.0, Irinotecanum	48,6	51,52	51,52	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 96946	1025.0, Irinotecanum	145,8	154,55	154,55	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099907 96953	1025.0, Irinotecanum	248,4	263,3	263,3	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	59099907 66482	1025.0, Irinotecanum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 66499	1025.0, Irinotecanum	75,6	80,14	80,14	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	59099907 66505	1025.0, Irinotecanum	189	200,34	200,34	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	59099908 71056	1025.0, Irinotecanum	36,18	38,35	38,35	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	59099908 71087	1025.0, Irinotecanum	81	85,86	85,86	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	59099908 71124	1025.0, Irinotecanum	129,6	137,38	137,38	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	59099908 71155	1025.0, Irinotecanum	253,8	269,03	269,03	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	59099908 71162	1025.0, Irinotecanum	426,6	452,2	452,2	bezpłatne	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	59099902 83514	1098.0, Melphalanum	311,04	329,7	329,7	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099903 33936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	400,68	400,68	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	59099904 53726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,58	8,58	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	59099904 53825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	17,15	17,15	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	59099904 53924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	34,3	34,3	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	59099906 15742	1028.2, Methotrexatum inj.	86,4	91,58	80,14	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	59099901 11619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,16	17,15	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	59099907 30346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,69	68,6	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5 ml	59099908 74347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	33,2	33,2	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	59099908 74361	1032.0, Paclitaxelum	54	57,24	57,24	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099908 74385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	80,14	80,14	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	59099908 74408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	160,27	160,27	bezpłatne	0
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	59099908 74446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	331,99	331,99	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5ml	59099902 16406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,34	34,34	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25ml	59099902 16482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	154,55	154,55	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50ml	59099902 16499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	48,12	51,01	51,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	160,41	170,03	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	240,61	255,05	255,05	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	481,23	510,1	510,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,38	33,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	58,38	58,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	162,9	162,9	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	510,01	510,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	72,12	51,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	240,41	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1088,47	510,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	106,23	51,01	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	332,45	170,03	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	894,09	442,09	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,32	10,6	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifenum	10,01	10,61	10,6	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990722518	1036.0, Tamoxifenum	5,35	5,67	5,3	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990722419	1036.0, Tamoxifenum	10	10,6	10,6	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	612,47	556,37	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3709,15	3709,15	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	1193,4	1265	858,6	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	954,72	1012	686,88	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,1	409,27	409,27	bezpłatne	0
Topotecanum	HYCAMTIN, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,4	1637,06	1637,06	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	103,03	103,03	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	662,53	662,53	bezpłatne	0
Topotecanum	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 6 ml	5909990896448	1038.1, Topotecanum inj.	321,3	340,58	340,58	bezpłatne	0
Topotecanum	TOPOTECAN KABI, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	5 fiol. a 6 ml	5909990896455	1038.1, Topotecanum inj.	1606,5	1702,89	1702,89	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	338,52	338,52	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1836	1946,16	1946,16	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	864	915,84	858,6	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 4 ml	59099907 17149	1038.1, Topotecanum inj.	3240	3434,4	3434,4	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1ml	59099909 24660	1038.1, Topotecanum inj.	102,6	108,76	108,76	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2ml	59099909 24677	1038.1, Topotecanum inj.	205,2	217,51	217,51	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4ml	59099909 24684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	331,99	331,99	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	59099909 84756	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	104,19	104,19	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	59099909 84770	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	338,52	338,52	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	59099901 17321	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	59099901 17413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	59099906 69493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099906 69523	1041.0, Vincristinum	125,71	133,25	133,25	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 1 ml	59099901 73617	1042.1, Vinorelbinum inj	740,84	785,29	785,28	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 5 ml	59099901 73624	1042.1, Vinorelbinum inj	3704,17	3926,42	3926,42	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	59099909 45016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	185,07	185,07	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	59099909 45115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	277,59	277,59	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	59099905 73325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	789,91	785,28	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	59099905 73349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1579,82	1579,82	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.po	59099906	1042.1,	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	dopłata świadczeniobiorcy
	do infuzji, 10 mg/ml	1ml	68045	Vinorelbinum inj					
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	59099906 68052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	59099905 73172	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,69	68,69	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Vinorelbin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	59099905 73189	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	309,1	309,1	bezpłatne	0

Załącznik 3

Tabela 16. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#3	((soft tissue*[Title/Abstract]) OR connective tissue*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]	189756
#4	((((neoplasm[MeSH Terms]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]	2867949
#5	(connective and soft tissue neoplasms[MeSH Terms])	189215
#6	(#3) AND #4	88624
#7	doxorubicin[MeSH Terms]	41148
#8	(doxorubicin[Title/Abstract]) OR anthracycl*[Title/Abstract]	34203
#9	(#7) OR #8	56450
#10	liposom*[Title/Abstract]	37235
#11	(#9) AND #10	2561
#12	(#2) OR #5	227477
#13	(#6) AND #11	238
#14	((non-pegylat*[Title/Abstract]) OR nonpegylat*[Title/Abstract]) OR non pegylat*[Title/Abstract] OR encapsulat*[Title/Abstract]	35771
#15	(#12) AND #13	79

Załącznik 4.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED we wskazaniu C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#4	ovarian neoplasm[MeSH Terms]	61018
#5	ovar*[Title/Abstract]	192229
#6	((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract]	1789674
#7	(#5) AND #6	68510
#8	(#4) OR #7	87783
#9	doxorubicin[MeSH Terms]	41148
#10	(doxorubicin*[Title/Abstract]) OR anthracycl*[Title/Abstract]	34346
#11	liposom*[Title/Abstract]	37235
#12	(#9) OR #10	56529
#13	(#11) AND #12	2563
#14	(#8) AND #13	406
#15	((nonpegylat*[Title/Abstract]) OR non-pegylat*[Title/Abstract]) OR non pegylat*[Title/Abstract] OR encapsulat*[Title/Abstract]	35771

#16	(#14) AND #15	41
-----	---------------	----

Załącznik 5.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Soft Tissue Neoplasms] explode all trees	196
#2	MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees	603
#3	#1 or #2	665
#4	soft tissue:ti,ab,kw or connective tissue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3392
#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)	72770
#6	#4 and #5	521
#7	#3 or #6	944
#8	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3246
#9	doxorubicin*:ti,ab,kw or anthracycl*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4932
#10	#8 or #9	5424
#11	liposom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	717
#12	#10 and #11	229
#13	#7 and #12	26
#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	5

Załącznik 6.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library dla wskazania C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ovary] explode all trees	887
#2	ovar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6888
#3	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	47144
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	8108
#5	tumor*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw or carcinom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72780
#6	#1 or #2	6958
#7	#3 or #4 or #5	78401
#8	#6 and #7	3926

#9	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1251
#10	#8 or #9	3939
#11	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3246
#12	doxorubic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4322
#13	anthracycl*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	863
#14	#11 or #12 or #13	5425
#15	liposom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	717
#16	#14 and #15	229
#17	#10 and #16	88
#18	nonpegylat*:ti,ab,kw or non-pegylat*:ti,ab,kw or non pegylat*:ti,ab,kw or encapsula*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	583
#19	#17 and #18	9

Załącznik 7.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (dostęp przez Ovid) dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	exp sarcoma/ or soft tissue sarcoma/	100046
#2	exp neoplasm/	2556613
#3	exp soft tissue/ or exp soft tissue cancer/	24589
#4	2 and 3	13941
#5	1 or 4	104463
#6	soft tissue.ti,ab,kw	76248
#7	connective tissue.ti,ab,kw.	39737
#8	6 or 7	114974
#9	"neoplasm*".ti,ab,kw.	147458
#10	"tumor*".ti,ab,kw.	1013637
#11	"cancer*".ti,ab,kw.	1246312
#12	"carcinoma*".ti,ab,kw.	483048
#13	9 or 10 or 11 or 12	2035831
#14	8 and 13	27156
#15	5 or 14	119636
#16	exp doxorubicin/	111240
#17	exp anthracycline/	12160
#18	16 or 17	118795
#19	"doxorubic*".ti,ab,kw.	32025

#20	"anthracycl*".ti,ab,kw.	13978
#21	19 or 20	42406
#22	18 or 21	125531
#23	"liposom*".ti,ab,kw.	41988
#24	22 and 23	4430
#25	15 and 24	627
#26	"non pegylat*".ti,ab,kw.	357
#27	"nonpegylat*".ti,ab,kw.	112
#28	"non-pegylat*".ti,ab,kw.	357
#29	"encapsulat*".ti,ab,kw.	38551
#30	26 or 27 or 28 or 29	38949
#31	25 and 30	143
#32	myocet.ti,ab,kw.	104
#33	31 and 32	11

Zal. 8.

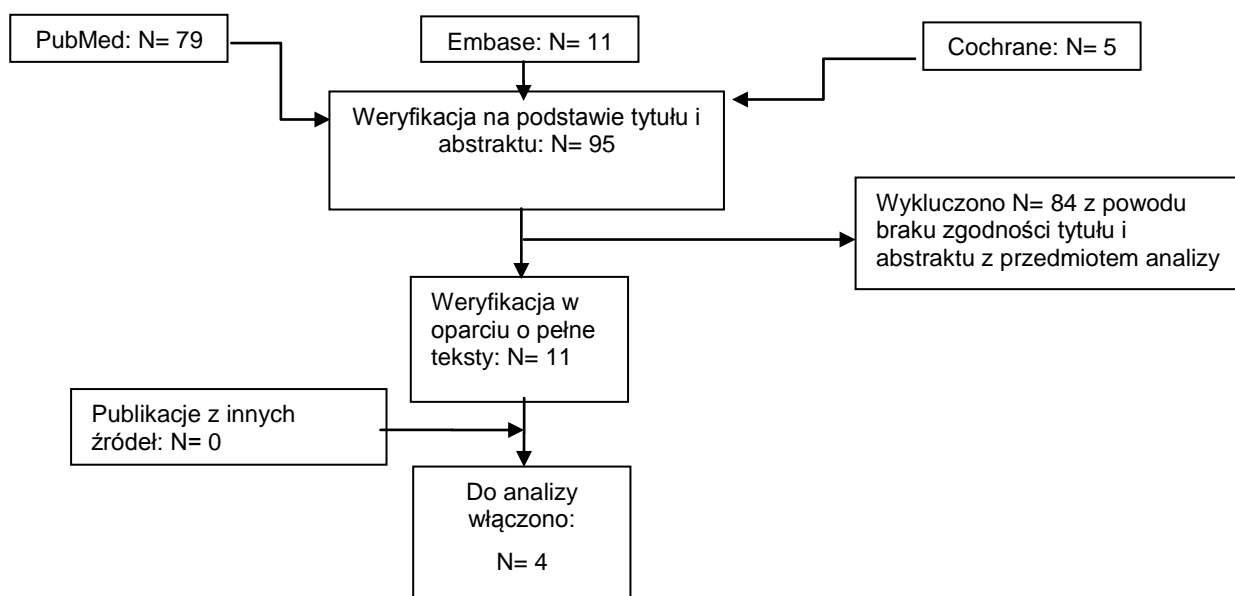
Tabela 21. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (dostęp przez Ovid) dla wskazania C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	ovary.ti,ab,kw.	61101
#2	ovarian.ti,ab,kw.	124657
#3	1 or 2	164162
#4	"cancer*".ti,ab,kw.	1246312
#5	"tumor*".ti,ab,kw.	1013637
#6	"neoplasm*".ti,ab,kw.	147458
#7	"carcinoma*".ti,ab,kw.	483048
#8	4 or 5 or 6 or 7	2035831
#9	3 and 8	78473
#10	exp ovary tumor/	79123
#11	9 or 10	100113
#12	exp doxorubicin/	111240
#13	exp anthracycline/	12160
#14	12 or 13	118795
#15	"doxorubic*".ti,ab,kw.	32025
#16	"anthracycl*".ti,ab,kw.	13978
#17	15 or 16	42406
#18	14 or 17	125531
#19	"liposom*".ti,ab,kw.	41988
#20	18 and 19	4430

#21	"nonpegylat*".ti,ab,kw.	112
#22	"non pegylat*".ti,ab,kw.	357
#23	"non-pegylat*".ti,ab,kw.	357
#24	"encapsulat*".ti,ab,kw.	38551
#25	21 or 22 or 23 or 24	38949
#26	11 and 20 and 25	100
#27	myocet.ti,ab,kw.	104
#28	26 and 27	5

Zał. 9. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6



Zał. 10. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56

