



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Doksorubicyna liposomalna pegylowana we
wskazaniach:
nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej,
nieokreślone (C49),
nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej
miednicy (C49.5),
nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0),
choroba Sézary'ego (C84.1).**
Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-45/2013

Warszawa, 22 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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:

AIDS – (ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome) zespół nabytego niedoboru odporności
AMG 386 - inhibitor Tie-2
CD4 – (ang. cluster of differentiation 4) marker występujący na powierzchni komórek układu odpornościowego
CHF – (ang. congestive heart failure) zastoinowa niewydolność krążenia
CHMP – (Committee for Medicinal Products for Human Use) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CTCL - (ang. cutaneous T-cell lymphoma) chłoniaki T-komórkowe, wywodzące się pierwotnie ze skóry
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
DXR – doksorubicyna (konwencjonalna)
EBM – (ang. evidence based medicine) medycyna oparta na faktach
ECP – fotofereza pozaustrojowa
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
GMP – (ang. Good Manufacturing Practice) dobra praktyka produkcyjna
ICD-10 – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
INF- α – interferon α
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
KS – (ang. Kaposi sarcoma) mięsak Kaposi'ego
LD – (liposomal daunorubicin) liposomalna daunorubicyna
LDH – dehydrogenaza mleczanowa
LEDC – (ang. Liposomal-Encapsulated Doxorubicin Citrate) doksorubicyna liposomalna w powłoce lipidowej
LVEF – (ang. left ventricular ejection fraction) frakcja wyrzutowej lewej komory
NPLD – (non-pegylated liposomal doxorubicin) doksorubicyna liposomalna niepegylowana
MF – (ang. mycosis fungoides) ziarniak grzybiasty
MTM – mięsaki tkanek miękkich
MTX – metotreksat
NCI-CTC v3.0 – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v3.0
NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
pc. – powierzchnia ciała
PLD – (ang. Pegylated Liposomal Doxorubicin) pegylowana doksorubicyna liposomalna
PPE – (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia) erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stopa
PUO – Polska Unia Onkologii
PUVA – terapia psoralenem w połączeniu z fototerapią promieniami ultrafioletowymi
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)
RCT – (ang. randomized clinical trial) randomizowane badanie kliniczne
RTG – badanie rentgenograficzne
SCST - guzy ze sznurów płciowych
SMC – Scottish Medicines Consortium
SDT – (ang. skin directed therapy) terapia miejscowa (skórna)
SS – (ang. *Sezary syndrome*) choroba Sezary'ego; zespół Sezary'ego; syndrom Sezary'ego
TK – tomografia komputerowa
TNM – klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TSEBT – (ang. total skin electron beam therapy) napromienianie elektronami całego ciała
URPLWMIpB – 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	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	15
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	15
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	15
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	30
2.3. Interwencje oceniane i komparatory	31
2.3.1. Interwencje	31
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	31
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	32
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena	33
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	33
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	33
2.3.2. Komparatory	34
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	36
3. Opinie ekspertów	39
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	41
4.1. Rekomendacje kliniczne	41
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	51
4.3. Podsumowanie rekomendacji	51
5. Finansowanie ze środków publicznych	53
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	53
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	54
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	55
6. Wskazanie dowodów naukowych	57
6.1. Analiza kliniczna	57
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	57
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	58
6.1.2.1. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych	58
6.1.2.2. Bezpieczeństwo	67
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	70
7. Podsumowanie	72
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	72
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	72
8. Piśmiennictwo	78
9. Załączniki	81

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15-10-2013
MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone,

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki miękkiej i tkanki miękkiej miednicy,

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa,

C84.1 – choroba Sezary'ego.

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

o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Doksorubicyna liposomalna pegylowana

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

rozpoznanie zakwalifikowane do kodów ICD-10:

C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone,

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy,

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie,

C84.1 – choroba Sezary'ego.

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Janssen Cilag International N.V.

Turnhoutseweg, 30

B-2340 Beerse

Belgia

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: doksorubicyna liposomalna pegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone,
C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy,
C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa,
C84.1 – choroba Sezary'ego.

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

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazuje na dzień **31 stycznia 2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych 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 w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, doksorubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx) została dopuszczona do obrotu w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego (monoterapia), 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 oraz w leczeniu mięsaka Kaposi'ego (KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Na podstawie powyższego, wszystkie wskazania uwzględnione w zleceniu MZ są wskazaniami **off-label**.

[Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD 2010, ChPL Caelyx]

2.1. Problem zdrowotny

C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Pojęcie tkanki miękkiej obejmuje tkanki pochodzenia mezenchymalnego – włóknistą tkankę łączną, tkankę tłuszczową, naczyniową, maziówkę, tkankę mięśniową gładką i poprzecznie prążkowaną – oraz komórki towarzyszące nerwom (m.in. komórki Schwanna), wywodzące się z neuroektodermy.

[Szadowska 2013]

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 gładkokomórkowe;
5. Mięsaki okołonaczyniowe (perycytarne);
6. Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe;
7. Mięsaki z naczyń krwionośnych;
8. Chrzęstniakomięsaki;
9. Mięsaki bliżej nieokreślone.

Każda z kategorii dzieli się na podtypy (ponad 100), wśród których wyróżniono ok. 30 rodzajów nowotworów o charakterze złośliwym, tj. MTM.

[WHO 2002]

Grupa C49 wg klasyfikacji ICD-10 uwzględnia nowotwory złośliwe tkanek miękkich wywodzących się z tkanki łącznej, z uwzględnieniem nowotworów złośliwych:

- Naczyń krwionośnych;
- Kaletki maziowej;
- Tkanki chrzęstnej;
- Powięzi;
- Tkanki tłuszczowej;
- Węzadła, z wyjątkiem więzadeł 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 Kaposiego (C46.-);
- Międzybłoniaki (C45.-);
- Nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47.-);
- Otrzewnej (C48.-);
- Przestrzeni zaotrzewnowej (C48.-);

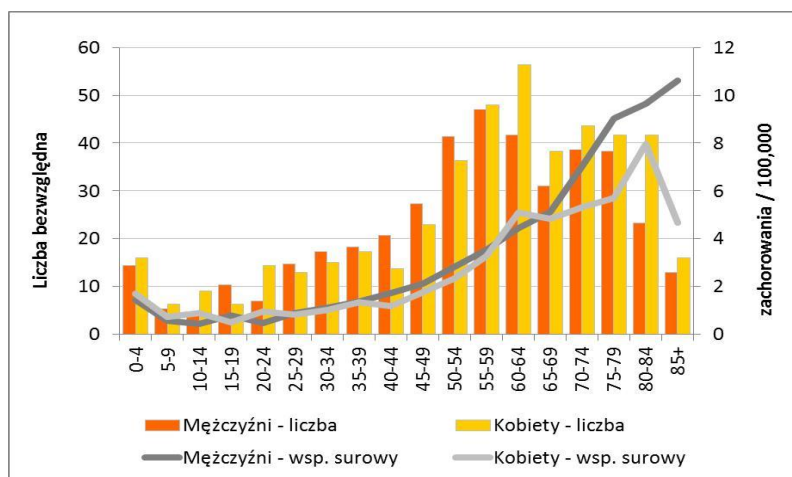
W powyższej grupie C49 mieści się m.in. grupa nowotworów złośliwych C49.5, tj. nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy. Do omawianego rozpoznania kwalifikuje się nowotwory umiejscowione w okolicy pośladkowej, okolicy pachwinowej oraz w kroczu.

[\[http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49\]](http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49)

Epidemiologia

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

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. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50. a 65. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na te nowotwory ma kształt litery „j”, z podwyższonym ryzykiem w pierwszych latach życia, następnie spadkiem i ponownym wzrostem ryzyka w starszych grupach wiekowych (Rys.1).



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

<http://onkologia.org.pl/nowotwory-klanek-miekkich-c48-c49/>

Wg szacunków uzyskanych od eksperta klinicznego (), co roku nowotwór tkanek łącznych i tkanek miękkich miednicy rozpoznaje się u mniej niż 100 pacjentów.

Etiologia i patogeneza

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

[PUO 2011]

Obraz kliniczny

Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko ma miejsce 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.

Tabela poniżej przedstawia częstość umiejscowień MTM.

Tabela 1. Częstość umiejscowień MTM

Część ciała	ACSS	CO - I Wa-wa
Głowa i szyja	8,9 %	8,3%
Tułów	17,9%	4,9%
Kończyna górna	13,1%	29,9%
Kończyna dolna	46,4%	56,9%
Przestrzeń zaotrzewnowa	12,5%	-
Inne	1,3%	-

ACSS - American Cancer Society Study (4550 chorych); CO – I Wa-wa – Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (267 chorych).

[M.Krzakowski 2006, 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]

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. [Ruka 2010]

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]

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie

Pierwotny rak jajowodu (trąbki Fallopie, rurki Fallopie) to najrzadszy nowotwór żeńskich narządów płciowych. Brak charakterystycznych objawów oraz sporadyczne występowanie sprawiają, że najczęściej nie bierze się go pod uwagę w różnicowaniu dolegliwości z zakresu miednicy mniejszej. [Szubert 2010]

Klasyfikacja

Klasyfikacja zaawansowania raka jajowodu obejmuje cztery stopnie zmian chorobowych (Tabela 2).

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania raka jajowodu wg FIGO

Stopień	Typologia zmian	5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia
0	Rak <i>in situ</i> (ograniczony do błony śluzowej jajowodu)	60%-100%
I	Guz ograniczony do jajowodu	
IA	Guz ograniczony do jednego jajowodu z naciekiem błony podśluzowej i/lub mięśniowej, bez nacieku błony surowiczej, brak płynu w jamie otrzewnej	
IB	Guz ograniczony do dwóch jajowodów z naciekiem błony podśluzowej i/lub mięśniowej, bez nacieku błony surowiczej, brak płynu w jamie otrzewnej	
IC	Guz w stadium I A lub I B z naciekami błony surowiczej lub rozrostem na jej powierzchni, lub komórki raka w płynie w otrzewnej lub popłuczynach z jamy otrzewnej	
II	Guz zajmujący jeden lub dwa jajowody z szerzeniem się w obrębie miednicy	40-65%
IIA	Szerzenie się i/lub przerzuty do macicy i/lub jajników	
IIB	Szerzenie się na inne tkanki miednicy	
IIC	Guz jak w stadium II A lub II B i komórkami raka w płynie w otrzewnej lub popłuczynach z jamy otrzewnej	17-40%
III	Guz zajmujący jeden lub dwa jajowody z wszczepami do otrzewnej poza miednicą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub pachwinowych. Powierzchnowe przerzuty do wątroby kwalifikują do stadium III. Guz wygląda na ograniczony do miednicy mniejszej, ale z potwierdzonymi histopatologicznie szerzeniem się na jelito cienkie lub sieć	
IIIA	Guz jest głównie ograniczony do miednicy mniejszej bez przerzutów do węzłów chłonnych, ale potwierdzonym histopatologicznie mikroskopowym rozsiewem na brzusznej powierzchni otrzewnej	
IIIB	Guz zajmujący jeden lub dwa jajowody z potwierdzonymi histologicznie wszczepami na brzusznej powierzchni otrzewnej o średnicy nieprzekraczającej 2 cm: bez przerzutów do węzłów chłonnych	
IIIC	Wszczepy na brzusznej powierzchni otrzewnej większe niż 2 cm i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych lub pachwinowych	
IV	Guz zajmuje jeden lub dwa jajowody, z odległymi przerzutami. Jeżeli wystąpi wysięk w jamie otrzewnej, to musi w nim być potwierdzona obecność komórek nowotworowych, aby rozpoznać stopień IV. Przerzuty do miększu wątroby kwalifikują do stadium IV	0-25%

[http://www.ceestahc.org/pliki/nasze_publicacje/ekspertyzy/Efektynosc_diagnostyki_narzadu_rodnego.pdf]

Epidemiologia

Nowotwór jajowodu (trąbki Fallopie) jest najrzadziej diagnozowanym nowotworem złośliwym spośród wszystkich nowotworów układu rozrodczego u kobiet. Częstość występowania szacuje się na 0,18 – 1,8% wszystkich nowotworów narządu rodowego, z tego 10 – 26% guzów jest umiejscowionych obustronnie. Rocznie na świecie rozpoznaje się nowotwór u ok. 3,6/1 mln kobiet. Średni wiek w momencie rozpoznania raka jajowodu wynosi 55-60 lat. [Szubert 2010]

Etiologia i patogeneza

Czynnikami ryzyka zachorowania na nowotwór jajowodu wydają się być niepłodność oraz przewlekłe stany zapalne narządów płciowych. Ozon oraz substancje powstające z nikotyny i DBP (ftalany dwubutyli – substancja stosowana w przemyśle chemicznym jako dodatek do klejów, tuszów i środków owadobójczych) zostały określone jako potencjalne czynniki, mogące indukować raka jajowodu u zwierząt doświadczalnych. [Szubert 2010]

Obraz kliniczny i diagnostyka

Rak jajowodu bywa rozpoznawany w trakcie diagnostyki różnicowej łagodnych zmian narządu rodnego, takich jak mięśniaki lub, częściej, po weryfikacji histopatologicznej materiału pobranego od pacjentki podejrzanej o raka jajnika. Najczęstszym typem tego nowotworu jest adenocarcinoma (gruczolakorak), opisywany w ponad 95% rozpoznań histopatologicznych. Do innych spotykanych typów należą: rak anaplastyczny, leiomyosarcoma oraz guz z komórek przejściowych (urotelialnych). Objawy guza nie są specyficzne, praktycznie niemożliwe jest różnicowanie z rakiem jajnika. Pierwszym objawem nowotworu może być ostry ból brzucha spowodowany skrętem jajowodu, dolegliwości bólowe i podwyższone wskaźniki stanu zapalnego imitujące ropnia przydatków lub objawy zapalenia miednicy mniejszej. Pacjentki najczęściej zgłaszają ból podbrzusza, powiększanie się obwodu brzucha, wodniste upławy lub krwawienia z dróg rodnych. Zwiększone stężenie Ca-125 także nie różnicuje tych dwóch nowotworów. W raku jajowodu, tak samo jak w raku jajnika, monitorowanie Ca-125 służy do oceny wyników leczenia oraz wczesnego wykrywania wznowy. Zajęcie strzępek (tzw. lokalizacja strzępkowa) to szczególnie niekorzystny czynnik rokowniczy. Łatwo wówczas dochodzi do szerzenia się nowotworu przez ciągłość w kierunku jajnika oraz do wysiewu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej. [Szubert 2010]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie oparte jest na protokołach stosowanych w guzach jajnika. Podstawą jest leczenie operacyjne, gdzie zabieg polega na doszczętnym wycięciu narządu rodnego, sieci większej oraz węzłów chłonnych miednicy mniejszej. W przypadku wyższego zaawansowania choroby należy dążyć do zmniejszenia masy guza (cytoredukcji). W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię z użyciem pochodnych platyny oraz radioterapię. Nowsze zalecenia proponują dołączenie paklitakselu do leczenia neoadiuwantowego w celu wydłużenia przeżycia chorych. Oceny wyników chemioterapii można dokonać podczas operacji *second-look*. [Szubert 2010]

C84.1 – choroba Sezary'ego

Choroba Sezary'ego (zespół Sezary'ego, ang. Sezary syndrome – SS) to jeden z najczęstszych, obok ziarniniaka grzybiastego (ang. mycosis fungoides, MF), nowotworów z niejednorodnej grupy chłoniaków skóry T-komórkowych (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) – heterogennej grupy złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych, wywodzących się z komórek T i NK. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, również obserwuje się w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko jest przyczyną istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. [Nedoszytko 2007, Sokołowska-Wojdyło 2012]

Klasyfikacja

Obecnie w praktyce diagnostycznej największe znaczenie ma kliniczno-patologiczna klasyfikacja TNMB opracowana przez ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) oraz EOTC (Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer) z 2007 r.¹, oparta na standardowej klasyfikacji TNM, poszerzonej o parametr dotyczący oceny zajęcia krwi obwodowej komórkami atypowymi (Sezary'ego). Klasyfikacja jest podstawą do określenia stadium zaawansowania choroby i pozwala dobrać odpowiednie na danym etapie leczenie, chociaż długości trwania poszczególnych stadiów w chłoniakach skóry nie da się przewidzieć. [Sokołowska-Wojdyło 2012]

Epidemiologia

Dane dotyczące rozpowszechnienia SS w populacji są bardzo ograniczone, większość publikacji przedstawia łączne statystyki dla zespołu Sezary'ego i ziarniniaka grzybiastego. Są to dwie jednostki chorobowe najczęściej diagnozowane spośród wszystkich obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T. Zespół Sezary'ego oraz ziarniniak grzybiasty stanowią łącznie 70–75% wszystkich CTCL, natomiast zapadalność roczną na wszystkie typy CTCL ocenia się na 6/1 mln populacji. [Sokołowska-Wojdyło 2012, Batycka-Baran 2009]

Roczny wskaźnik zapadalności został oszacowany na 0,84/100 000 wśród populacji włoskiej. Zapadalność w USA, przy założeniu, że SS nie stanowi więcej niż 5% wszystkich chłoniaków skórnych, oszacowano na 30-40 nowych przypadków rocznie. [Bernengo 2004]

¹ <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/6/1713.long>

Etiologia i patogeneza

Aktualny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenezy pierwotnych chłoniaków skórnych z komórek T. Etiologia CTCL pozostaje nieznana. Uważa się, że w patogenezie tych nowotworów ważne są podatność osobnicza i działanie czynników środowiskowych, do których zalicza się przewlekłą stymulację antygenową związaną z ekspozycją na różne związki chemiczne (herbicydy, rozpuszczalniki organiczne), infekcje bakteryjne i wirusowe (EBV, HTLV, borelioza), palenie papierosów oraz przewlekłą ekspozycję na światło. Efektem ich działania są mutacje genowe i/lub chromosomowe prowadzące do transformacji komórki limfoidalnej w komórkę nowotworową i wytworzenia w niej stanu niestabilności genetycznej. Kobiety chorują rzadziej, a progresja choroby jest u nich wolniejsza, co tłumaczy się ochroną estrogenową. [Nedoszytko 2007, Sokołowska-Wojdyło 2012]

Obraz kliniczny i diagnostyka

SS charakteryzuje się erythrodermią, uogólnioną limfadenopatią oraz obecnością komórek Sezary'ego we krwi obwodowej, węzłach chłonnych i skórze. Niedawno zaproponowano nowe kryteria diagnostyczne SS w celu odróżnienia tego nowotworu od łagodnych postaci erythrodermii: bezwzględna liczba komórek Sezary'ego we krwi obwodowej >1000 komórek/mm³, zaburzenia w badaniu immunofenotypowym (stosunek limfocytów CD4/CD8 większy niż 10 i/lub nieobecność na limfocytach T antygenów CD2, CD3, CD4 i/lub CD5), wykrycie klonu komórek Sezary'ego we krwi obwodowej za pomocą metod cytogenetycznych lub molekularnych. Średni czas przeżycia osób z SS jest krótki i wynosi ok. 32 mies. od momentu ustalenia rozpoznania. [Batycka-Baran 2009]

Leczenie i cele leczenia

Zespół Sezary'ego jest przewlekłą i obejmującą całe ciało chorobą, dlatego nie jest zazwyczaj leczony za pomocą terapii celowanej na skórę, stosowanej w monoterapii. Częściej zalecane jest leczenie systemowe. Wyróżnia się kilka typów standardowego leczenia SS (w monoterapii lub w skojarzeniu, dobrane tak, by przynosiły najlepsze, długookresowe rezultaty):

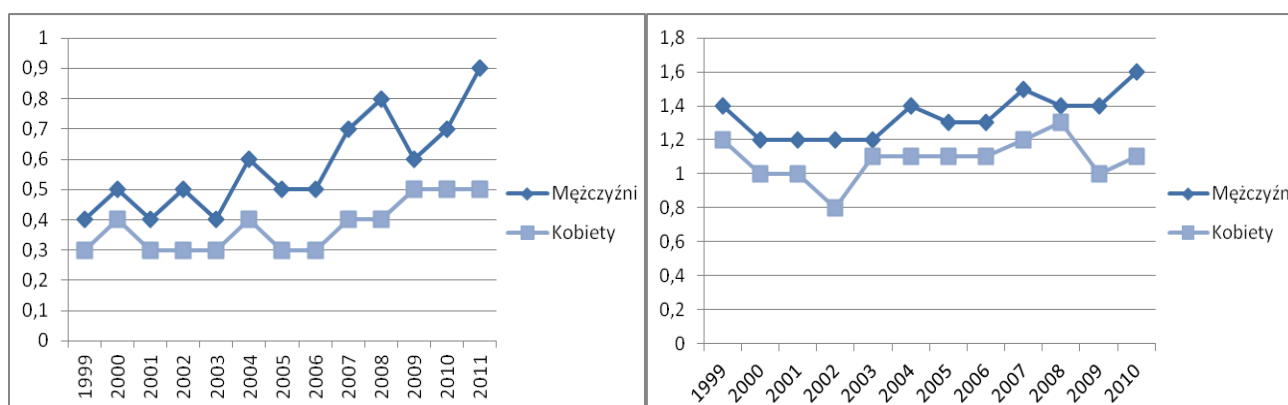
- Modyfikatory odpowiedzi immunologicznej – stosowane w celu stymulacji układu odpornościowego pacjenta, by samodzielnie zwalczył nowotwór;
- Chemioterapia – doustna lub dożylna, by powstrzymać szybko pomnażające się komórki nowotworowe;
- Fotoforeza pozaustrojowa – procedura ekspozycji krwi obwodowej na promienie ultrafioletowe;
- Inhibitory deacetylazy histonów – klasa leków, powodujących chemiczne zmiany zatrzymujące podziały komórek nowotworowych;
- Fototerapia;
- Radioterapia;
- Retinoidy, leki z grupy witaminy A, mające zdolność spowalniania rozwoju określonych typów nowotworów.

Do najczęściej podawanych substancji leczniczych w zespole Sezary'ego zalicza się: alemtuzumab, beksaroten, denileukin difitoks, gemcytabinę, interferon alfa lub interleukinę 2, **doksorubicynę liposomalną**, metotreksat, vorinostad. U pacjentów w silnie zaawansowanym stadium choroby zaleca się allogeniczny lub autogeniczny przeszczep szpiku. [LRF 2013, Batycka-Baran 2009, CLF 2008]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy



we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopa (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

Rysunek 2 (strona lewa). Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Rysunek 3 (strona prawa). 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/>]

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich stanowią w Polsce przyczynę zgonu u około 0,6% mężczyzn oraz u 0,4% u kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/>

Podczas prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono szczegółowych danych na temat następstw choroby określonej rozpoznaniem wg ICD-10: C49.5, tj. nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy. W związku z tym, powyżej przedstawione dane dla rozpoznania C49 są jednocześnie najdokładniejszymi z dostępnych dla rozpoznania C49.5.

Wg eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], stany kliniczne zaklasyfikowane do kodów ICD-10: C49 oraz C49.5 stanowią przyczynę przedwczesnego zgonu oraz przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby.

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa

Nowotwór trąbki Fallopa najczęściej jest rozpoznawany we wcześniejszych stadiach niż rak jajnika, jednak przeżycia 5-letnie są dla tego nowotworu krótsze i z uwzględnieniem wszystkich stadiów choroby w momencie rozpoznania wynoszą 30 – 35%. Nawet przy niewielkiej masie guza zajęte bywają regionalne węzły chłonne. W momencie operacji przerzuty rozpoznawane są u ok. 30% pacjentek. Większość nowotworów narządów rodnych rozpoznawanych jest u kobiet powyżej 65. r.ż. [Szubert 2010, AHS 2013]

Tabela 3. Zachorowalność i śmiertelność w Polsce – kobiety z rozpoznaniem wg ICD-10: C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (brak szczegółowych danych dla kodu C57.0)

Współczynnik	2009	2010	2011
standaryzowany współczynnik zachorowań	0,3	0,3	0,3
standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,6	0,6	0,7

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

Wg eksperta klinicznego, Prof. dr hab. Włodzimierza Sawickiego, stan kliniczny zaklasyfikowany do kodu ICD-10 C57.0 stanowi przyczynę przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia.

C84.1 – choroba Sezary'ego

Wśród pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem Sezary'ego – chłoniakiem o agresywnym przebiegu, tylko 25% przeżywa 5 lat od momentu diagnozy, pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia. Niemniej jednak podczas leczenia pacjenci są w stanie funkcjonować bez znacznych ograniczeń, a część pozostaje w stanie remisji przez długi czas. [Sokołowska-Wojdyło 2012, LRF 2013]

Tabela 4. Zachorowalność i śmiertelność w Polsce – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (brak szczegółowych danych dla kodu C84.1)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowań	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3	0,6

standaryzowany współczynnik śmiertelności	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----

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

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zastosowanie techniki zamknięcia związku chemicznego w strukturze liposomu **pozbawiło doksorubicynę znacznej kardiotosyczości charakterystycznej dla pozostałych antracyklin**. Liposom został dodatkowo pokryty glikolem polietylenowym (PEG), który chroni go przed wykryciem i lizą w systemie retikulum endoplazmatycznego fagocytów. Pegylowana liposomalna doksorubicyna posiada w ten sposób większą stabilność i jej okres biologicznego półtrwania jest znacznie dłuższy (około 55h) w porównaniu do klasycznej adriblastyny i liposomalnej doksorubicyny. Dłuższy okres półtrwania oraz możliwość wielokrotnego pasażu przez mikrokrążenie guza oraz fakt, że guz nowotworowy jest słabo drenowany przez układ limfatyczny sprawia, że **stężenie leku w guzie jest znacznie wyższe niż w przypadku użycia innych antracyklin**. W mięśniu sercowym drobne naczynia krwionośne posiadają wiele anastomoz, co z kolei, mimo licznych pasaży leku sprzyja jego szybkiemu usuwaniu z tego narządu. [Nowak-Markwitz 2009]

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], doksorubicyna liposomalna pegylowana to dla pacjentów z rozpoznaniem nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej technologia medyczna zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

W przypadku rozpoznania C57.0, zdaniem eksperta klinicznego Prof. dr hab. Włodzimierza Sawickiego, pegylowana doksorubicyna liposomalna zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

[stanowiska eksperckie – [REDAKTOWANE], Prof. dr hab. W. Sawicki]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych w rozpoznaniach C49, C49.5, C57.0 i C84.1. Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w rozdziale 4.1. Rekomendacje kliniczne.

C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

W piśmiennictwie nie jest wprowadzone rozróżnienie dotyczące terapii ze względu na umiejscowienie nowotworu tkanki łącznej i tkanki miękkiej, w rozpoznaniach C49 oraz C49.5 w praktyce stosuje się te same schematy leczenia. Różnice w sposobach leczenia wynikają w większości z podtypów MTM. Wg eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], nie istnieją porównania dotyczące najskuteczniejszej technologii w przedmiotowych rozpoznaniach, natomiast rekomendacje kliniczne „dotyczą ogólnej populacji chorych na MTM w Polsce i standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią **antracykliny (klasyczne) i ifosfamid**, a w wybranych podtypach po progresji **gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabektedyna i pazopanib**”. Są to jednocześnie, wg opinii eksperta, technologie obecnie stosowane w polskiej praktyce klinicznej.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury można uznać **doksorubicynę konwencjonalną** za podstawowy lek stosowany w leczeniu zaawansowanych postaci mięsaków tkanek miękkich. Zalecają ją wszystkie wytyczne kliniczne i można ją uznać za podstawowy komparator dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej.

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie

Większość dostępnych źródeł sugeruje użycie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w zaawansowanych stadiach nowotworu trąbki Fallopie, który leczony jest według schematów przyjętych również dla nowotworów nabłonkowych jajnika oraz nowotworów pierwotnych otrzewnej. Rekomendacje kliniczne z 2013

roku (NCCN) zalecają PLD w leczeniu nawrotów choroby, na równi z **docetakselem, etopozydem, gemcytabiną, paklitakselem** oraz **topotekanem**, stosowanymi w formie monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej.

Informacje uzyskane od eksperta klinicznego – Prof. dr hab. W. Sawickiego są zgodne z powyższymi. Twierdzi on, że we wskazaniu C57.0 PLD stosuje się tylko w przypadkach nawrotu choroby, gdy chora wykazuje oporność na leczenie związkami platyny (nawrót choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia I rzutu chemioterapii). W związku z tym, zdaniem eksperta, potencjalnymi komparatorami dla doksorubicyny liposomalnej pegylowanej są przede wszystkim:

- chemioterapia Topotekanem,
- chemioterapia Paklitakselem,
- hormonoterapia Tamoxifenem.

Jednocześnie wg Prof. dr hab. W. Sawickiego technologią, która najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię w przypadku zaprzestania jej finansowania ze środków publicznych jest **chemioterapia oparta na analogach platyny**, natomiast technologią, która uznana jest przez niego za najskuteczniejszą i najtańszą we wskazaniu C57.0, a jednocześnie rekomendowaną w literaturze jest chemioterapia według schematu **Paklitaksel (Taksol) plus Karboplatyna**.

C84.1 – choroba Sezary'ego

Z rekomendacji klinicznych oraz publikacji odnalezionych w przedmiotowym temacie wynika, że doksorubicyna liposomalna pegylowana stosowana jest tylko jako leczenie drugiego rzutu w chorobie Sezary'ego, gdy standardowo stosowane leczenie (fototerapia, lokalnie stosowana chemioterapia lub terapia steroidami bądź dla bardziej zaawansowanych stadiów – interferon-alfa, radioterapia, ECP, retinoidy) nie przynosi efektów.

Druga linia leczenia, polegająca na bardziej agresywnym działaniu, oprócz ocenianej doksorubicyny liposomalnej, uwzględnia zazwyczaj leczenie polegające na wdrożeniu chemioterapii opartej m.in. o schematy wielolekowe zawierające **cyklofosfamid, cisplatynę, winkrystynę, prednizon** lub **etopozyd, metotreksat** w monoterapii (niskie lub wysokie dawki) bądź **alemtuzumab**.

[USCLC 2010, ESMO 2013, Quereux 2008]

Poniżej przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C49, C49.5, C57.0 i C84.1 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Tabela 5. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
Asparaginasum	Asparaginasum Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	5909990945528	1001.0, Asparaginasum	1 933,20	2 029,86	2 029,86	C84.1	0
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs	5909990945429		393,20	462,86	462,86	C84.1	0
Bleomycin sulphate	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C57.0, C84.1	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44,00	43,37		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	130,10		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,50	283,50		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	130,10		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	43,37		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,20	173,47		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40		
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg 25 tabl.	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,20	272,16	272,16	C84.1	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,60	22,68	22,68		
	Cisplatinum Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,80	39,69	39,69		
	Cisplatinum Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07	9,07		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29		
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,50	70,88	70,88		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,07	9,07		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,31	70,31		
Cladribinum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C84.1	0
Cyklofosfamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C49, C49.5, C57.0, C84.1	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31		
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs	5909990241019		54,96	57,71	57,71		
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C84.1	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990181223		84,24	88,45	88,45		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990624935		168,48	176,90	176,90		
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	5909990640188		8,42	8,84	8,84		
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909991028084		8,42	8,84	8,84		
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091		42,12	44,23	44,23		
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107		84,24	88,45	88,45		
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991028138		168,48	176,90	176,90		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,58	11,58		
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	44,23	44,23		
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	88,45	88,45		
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278		6 318,00	6 633,90	6 633,90		
Cytarabinum depocyte	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6 318,00	6 633,90	6 633,90	C84.1	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	325,57	325,52		
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76		
	Dacarbazinum Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	162,78	162,76		
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	325,57	325,52		
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		77,50	81,38	81,38		
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	239,84	226,80	C49.5	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	900,73	900,73		
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987		2247,7	2360,09	1587,6		
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		246,02	258,32	226,8		
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		997,27	1047,13	907,2		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		1053,97	1106,67	1106,67		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		59,4	62,37	62,37		
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		226,8	238,14	238,14		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557		453,6	476,28	476,28		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564		64,8	68,04	68,04		
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601		259,2	272,16	272,16		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		486	510,3	510,3		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadcze niobiorc y
	10 mg/ml								
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473		864	907,2	907,2		
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480		1296	1360,8	1360,8		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328		1728	1814,4	1814,4		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342		1944	2041,2	2041,2		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359		216	226,8	226,8		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366		70,92	74,47	74,47		
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001		283,69	297,87	297,87		
	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		2247,7	2360,09	1587,6		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695		246,02	258,32	226,8		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C49, C49.5, C57.0, C84.1	
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027		36,72	38,56	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,48	9,07		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,56	38,56		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,41	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	45,36	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	90,72	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	181,44	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405		16,09	16,89	9,07		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443		30,24	31,75	18,14		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474		38,88	40,82	40,82		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481		103,68	108,86	108,86		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535		138,24	145,15	145,15		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		36,73	38,57	38,57		
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	C49, C49.5, C57.0, C84.1	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503		64,80	68,04	68,04		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527		97,20	102,06	102,06		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534		189,00	198,45	198,45		
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541		378,00	396,90	396,90		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313		35,64	37,42	37,42		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320		180,36	189,38	189,38		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337		361,80	379,89	379,89		
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344		723,60	759,78	759,78		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373		31,32	32,89	32,89		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397		96,12	100,93	100,93		
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403		367,20	385,56	385,56		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275		33,67	35,35	35,35		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299		181,15	190,21	190,21		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305		199,15	209,11	209,11		
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312		370,83	389,37	389,37		
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,40	34,02	34,02		
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	145,15				
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	22,68	22,68		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	45,36	45,36		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokoś ć limitu finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadcze niobiorc y
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	90,72	90,72		
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C57.0	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	590999045065		18,21	19,12	19,12		
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	590999045065		18,21	19,12	19,12		
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		14,57	15,30	15,30		
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,56	7,94	7,94		
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		72,85	76,49	76,49		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,71	3,71		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,71	7,71		
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	14,86	14,86		
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	70,25	73,76	73,76				
Fludarabinum	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	C84.1	0
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 247,81	1 310,20	1 310,20		
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325		1 663,74	1 746,93	1 746,93		
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18		
Gemcytabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C49, C49.5, C57.0	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	75,98	75,98		
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,40	147,42	147,42		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941		170,50	179,03	104,33		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958		36,78	38,62	20,87		
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965		372,60	391,23	208,66		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol	5909990850297		20,74	21,78	20,87		
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,10	67,31	67,31		
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072		19,87	20,86	20,86		
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	99,36	104,33	104,33				

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102		198,72	208,66	208,66		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052		37,80	39,69	20,87		
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076		189,00	198,45	104,33		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998		37,80	39,69	20,87		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032		189,00	198,45	104,33		
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049		378,00	396,90	208,66		
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	C49, C49.5	0
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807		575,1	603,86	603,86		
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114		410,4	430,92	301,93		
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213		766,8	805,14	603,86		
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C49, C49.5 C57.0, C84.1	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,50	228,50		
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, interferonum alfa	50,33	52,85	52,85	C84.1	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		100,67	105,70	105,70		
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		150,99	158,54	158,54		
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	440,56	440,56	C84.1	0
	Interferonum alfa-2b IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118		302,10	317,21	317,21		
	Interferonum alfa-2b IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	528,66	528,66		
Irinotecanum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1966	2064,26	2064,26	C49, C49.5	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990645176		237,39	249,26	249,26		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
		(propyl.)							
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	683,57	683,57		
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46		
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55		
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,29	36,29		
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,04	68,04		
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69		
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38		
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45		
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99		
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05		
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08		
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49		
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162		426,6	447,93	447,93		
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg 25 tabl.		5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe – leki a kilujące - melfalan	292,05	326,83	326,83	C84.1	
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990186112	230.0, Leki przeciwnowotworowe antymetabolity -	21,22	28,12	28,12	C84.1	
	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg.	30 tabl.	5909990186112		21,22	28,12	28,12		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadcze niobiorc y
				merkaptopuryna					
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metoteksat do stosowania podskórnego	20,16	26,85	26,85	C49, C49.5, C57.0, C84.1	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	34,96	34,96		
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	51,08	51,08		
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz (1 ml)	5909990735235		53,77	66,61	66,61		
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz (1,25 ml)	5909990735266		67,23	82,15	82,15		
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297		80,67	97,43	97,43		
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309		30,82	39,09	35,80		
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		45,14	56,13	53,70		
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		58,59	71,67	71,60		
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491		72,04	87,20	87,20		
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726		8,09	11,54	11,54	C84.1	0,00
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726		8,09	11,54	11,54	C84.1	5,33
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54,00	56,70	56,70	C49, C49.5, C57.0	0,00
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406		32,40	34,02	34,02		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482		145,80	153,09	153,09		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499		291,60	306,18	306,18		
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406		97,20	102,06	102,06		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347		31,32	32,89	32,89		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385		75,60	79,38	79,38		
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408		151,20	158,76	158,76		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446		313,20	328,86	328,86		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383		43,20	45,36	45,36		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390		143,64	150,82	150,82		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406		216,00	226,80	226,80		
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420		432,00	453,60	453,60		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		31,49	33,06	33,06		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,08	57,83	57,83		
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		153,68	161,36	161,36		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	505,20	505,20		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	71,44	71,44		
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,80	238,14	238,14		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1 026,86	1 078,20	1 021,90		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	105,23	102,19		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	329,31	329,31		
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	885,65	885,65		
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990950812	1033.0, Pegasparagasum	5 238,00	5 499,90	5 499,90	C84.1	0,00
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2 445,01	2 567,26	2 567,26	C84.1	0,00
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824		6 112,52	6 418,15	6 418,15		
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	10,5	C49, C49.5	0,00
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316		10	10,5	10,5		
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	606,69	551,12	C49, C49.5, C84.1	0,00
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553		3 499,20	3 674,16	3 674,16		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansow ania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadcze niobiorc y
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64	741,64	C84.1	0,00
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	C49, C49.5	0,00
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626		431,57	453,15	453,15		
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187		97,2	102,06	102,06		
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194		625,03	656,28	656,28		
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595		319,36	335,33	335,33		
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297		1836	1927,8	1927,8		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125		810	850,5	850,5		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149		2592	2721,6	2721,6		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1 ml	5909990924660		102,6	107,73	107,73		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	5909990924677		205,2	215,46	215,46		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	5909990924684		313,2	328,86	328,86		
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756		98,29	103,2	103,2		
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770		319,36	335,33	335,33		
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0,00
Vincristinum	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C49, C49.5, C57.0, C84.1	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	27,50	27,50		
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	132,00	132,00		
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	612,36	C49, C49.5, C57.0	0,00
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2 916,00	3 061,80	3 061,80		
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum	174,59	183,32	183,32		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	p.o.	261,88	274,97	274,97		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,20	782,46	612,36		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1 490,40	1 564,92	1 564,92		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,80	68,04	61,24		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052		291,60	306,18	306,18		
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082		1080.0, Temozolomidum	27	28,35	28,35	C49.5
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105	108		113,4	113,4		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136	518,4		544,32	544,32		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150	756		793,8	793,8		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174	972		1020,6	1020,6		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198	1447,2		1519,56	1519,56		
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158	218,16		229,07	150,82		
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172	1090,8		1145,34	754,11		
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196	2727		2863,35	1885,28		
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219	1527,1		1603,48	1055,75		
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233	1963,4		2061,61	1357,4		
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	54,54		57,27	37,71		
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	35,91		37,71	37,71		
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	143,64		150,82	150,82		
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	718,2		754,11	754,11		
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1005,5		1055,75	1055,75		
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1292,8		1357,4	1357,4		
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1795,5		1885,28	1885,28		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,91		37,71	37,71		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	143,64		150,82	150,82		
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	718,2	754,11	754,11				

Doksorubicyna liposomalna pegylowana

AOTM-OT-431-45/2013

we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazania objęte refundacją	Dopłata świadczeniobiorcy
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763		1005,5	1055,75	1055,75		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787		1292,8	1357,4	1357,4		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057		1795,5	1885,28	1885,28		

[\[http://new.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/7055/2obwieszczenie_llr_23122013.pdf\]](http://new.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/7055/2obwieszczenie_llr_23122013.pdf)

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wg danych dostarczonych przez eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], rocznie w rozpoznaniu C49 rejestruje się ok. 900 nowych zachorowań. Chorobowość została oszacowana na więcej niż 1500 przypadków. Wnioskowaną technologią leczonych jest natomiast nie więcej niż 20 osób rocznie. W odniesieniu zaś do rozpoznania C57.0, Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki ocenia, że liczba nowych przypadków w ciągu roku wynosi 136, a chorobowość 408 osób. Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii waha się w jego ocenie pomiędzy 100 a 150 osób.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowane wg opinii ekspertów klinicznych

Kod rozpoznania	Wskaźnik	[REDAKTOWANE]	Opinia Prof. dr hab. W. Sawickiego
C49	Zapadalność	Ok. 900	-
	Chorobowość	>1500	-
	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	<20	-
C49.5	Zapadalność	<100	-
	Chorobowość	Ok. 100	-
	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	<10	-
C57.0	Zapadalność	-	136
	Chorobowość	-	408
	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	-	100-150
C84.1	Zapadalność	-	-
	Chorobowość	-	-
	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	-	-

Źródło: stanowisko eksperckie – [REDAKTOWANE], Prof. dr hab. W. Sawicki

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano łącznie 636 przypadków nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Niedostępne są dane dla szczegółowego rozpoznania ICD-10 C49.5, tj. nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy, który mieści się w grupie C49.

Brak jest również szczegółowych danych odnośnie rocznej liczby zachorowań zdiagnozowanych jako nowotwory złośliwe trąbki Fallopa (C57.0) oraz choroba Sezary'ego (C84.1). W związku z tym, w poniższej tabeli przedstawiono dane dla szerszych grup rozpoznań, w których mieszczą się kody ICD-10 wskazań będących przedmiotem oceny. W ramach rozpoznania C57, tj. nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych w 2011 roku odnotowano 119 przypadków zachorowań, natomiast w grupie obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (C84) zarejestrowano łącznie 237 zachorowań.

Tabela 7. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C49 (nowotwór złośliwy tkanki miękkiej i tkanki łącznej, nieokreślony, w tym C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy), C57 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym C57.1 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa), C84 (Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, w tym C84.1 – choroba Sezary'ego)

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
C49	269	320	319	368	314	322
C57	112	0	114	0	119	0
C84	76	106	86	140	86	151

Źródło: Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii w Warszawie <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana):

- **Kod ATC:** L01DB01;
- **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne);
- **Dawka DDD:** b/d;
- **Substancja chemiczna:** chlorowodorek doksorubicyny w pegylowanych liposomach;
- **Postać farmaceutyczna:** koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
- **Dawkowanie na podstawie ChPL:**

Zalecana dawka leku jest uzależniona od wskazania, w którym jest on stosowany. Standardowe dawki doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wynoszą:

- rak piersi lub rak jajnika: 50 mg/m²;
- szpiczak mnogi: 30 mg/m²;
- mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: 20 mg/m².

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w ocenianych wskazaniach pozarejestrowanych pegylowaną doksorubicynę liposomalną należy podawać w dawkach:

- nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony, w tym nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy – 10-30 mg/m² co 2-3 tygodnie (██████████);
- nowotwór jajowodu: monoterapia: 50 mg/m² co 28 dni, terapia skojarzona: 30 mg/m² co 21 dni (Prof. dr hab. W. Sawicki).

Jeśli u pacjenta występują wczesne objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji na wlew podawanie należy natychmiast przerwać, zastosować odpowiednią premedykację (leki przeciwhistaminowe i/lub krótko działające kortykosteroidy) i ponowić wlew z mniejszą szybkością.

- **Informacje dotyczące mechanizmu działania:** Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Pegylowane liposomy zawierają wszczepione w powierzchnię segmenty hydrofilowego polimeru - metoksy-polietylenoglikolu (MPEG). Liniowe ugrupowania MPEG wystają z powierzchni liposomu, tworząc ochronną otoczkę, która zmniejsza interakcje między podwójną warstwą lipidową i składnikami osocza. Pozwala to na wydłużenie czasu przebywania liposomów produktu Caelyx w krążeniu. Pegylowane liposomy są dostatecznie małe (przeciętna średnica w przybliżeniu 100 nm), aby mogły w nienaruszonej formie opuścić uszkodzone naczynia zaopatrujące guzy. Dowody przenikania pegylowanych liposomów z naczyń krwionośnych, ich wnikania i kumulacji w guzie, uzyskano u myszy z guzami nowotworowymi okrężnicy C-26 i myszy transgenicznych z uszkodzeniami podobnymi do mięsaka Kaposi'ego. Pegylowane liposomy mają również słabo przepuszczalną strukturę lipidową i wewnętrzny wodny układ buforujący, które wspólnie utrzymują chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w czasie przebywania liposomu w krążeniu.

- **Przeciwwskazania:**
 - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - leczenie pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS, u których może być skuteczne leczenie miejscowe lub ogólne alfa-interferonem.
- **Ostrzeżenia:**
 - ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny;
 - należy zachować ostrożność stosując produkt Caelyx u pacjentów z niewydolnością serca.

[ChPL Caelyx, WHO DDD (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01DB01); dostęp: 13.01.2014 r.]

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Status leku sierociego

Dnia 24 października 2006 r. Komisja Europejska przyznała doksorubicynie liposomalnej pegylowanej status leku sierociego dla wskazania: leczenie mięsaków tkanek miękkich (EU/3/06/410).

Status rejestracyjny

Na terenie Unii Europejskiej zarejestrowane są cztery wielkości opakowania produktu leczniczego Caelyx zawierającego substancję czynną chlorowoderek doksorubicyny (w liposomach) – 2 mg/ml, koncentrat do wstrzykiwań, 1 fiołka zawierająca 10 ml, nr pozwolenia EU/1/96/011/001; 2 mg/ml, koncentrat do wstrzykiwań, 10 fiołek zawierających 10 ml, nr pozwolenia EU/1/96/011/002; 2 mg/ml, koncentrat do wstrzykiwań, 1 fiołka zawierająca 25 ml, nr pozwolenia EU/1/96/011/003; 2 mg/ml, koncentrat do wstrzykiwań, 10 fiołek zawierających 25 ml, nr pozwolenia EU/1/96/011/004.

Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 1996 r. Pozwolenie przedłużono decyzją z dnia 19 maja 2006 r.

Doksorubicyna liposomalna pegylowana dostępna jest w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej pod nazwą handlową DOXIL[®] 20 mg/10ml (2 mg/ml) – data wydania zgody na dopuszczenie leku do obrotu: 17 listopada 1995 r. oraz DOXIL 50 mg/25ml (2 mg/ml) z datą wydania pozwolenia: 13 czerwca 2000 r., a także dostępny jest odpowiednik generyczny – DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE (LIPOSOMAL)[®] dopuszczony do obrotu na terenie USA na podstawie decyzji wydanej 4 lutego 2013 r.

Komunikaty bezpieczeństwa (komunikat zamieszczono w tym miejscu ponieważ nie dotyczy on *stricto* bezpieczeństwa pegylowanej doksorubicyny liposomalnej a raczej problemów w miejscu wytwarzania leku):

Na stronie EMA odnaleziono informację dotyczącą kontroli zleconej 18 listopada 2011 r. przez Komisję Europejską Europejskiemu Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w sprawie zbadania skutków zidentyfikowanego naruszenia zasad dobrej praktyki produkcyjnej (GMP, *good manufacturing practice*) w miejscu wytwarzania leku (Ben Venue Laboratories) i w efekcie – pojawiających się niedostatecznych wielkości dostaw produktu leczniczego Caelyx. Komunikat w tej sprawie odnaleziony na stronie URPL zawiera następujące informacje (z dnia 9 grudnia 2011 r.):

„(...) Komitet Naukowy Europejskiej Agencji Leków (CHMP) przyjął konkluzję, że potencjalne ryzyko zanieczyszczenia związane z niezgodnościami w zarządzaniu jakością wytwarzania oznacza, że tylko produkty, które są absolutnie niezbędne dla pacjentów i dla których nie ma alternatywnych miejsc wytwarzania lub odpowiedników, mogą być nadal stosowane. Natomiast serie produktów leczniczych nie uznane za niezbędne dla zdrowia publicznego powinny zostać wycofane z obrotu oraz nie powinny być wprowadzane do obrotu nowe serie tych produktów pochodzące z ww. miejsca wytwarzania.”

Produkt Caelyx uznano za lek o istotnym działaniu dla pacjentów oraz o braku potencjalnych alternatywnych miejsc produkcji, z których można zapewnić ciągłość dostaw. W związku z powyższym „leczenie produktem Caelyx powinno być w pierwszej kolejności zarezerwowane dla pacjentów aktualnie stosujących produkt Caelyx oraz tych, dla których nie ma dostępnego alternatywnego leczenia. (...) W celu zarządzania zapasami produktu uruchomiono system zamawiania i rezerwacji leku: CAELYX[®] Managed Access. (...) Planowana dostawa produktu Caelyx będzie zarezerwowana do wyłącznego stosowania przez konkretnego pacjenta.”

Komunikat opublikowany przez podmiot odpowiedzialny dla przedmiotowego produktu deklarował wznowienie dostaw w połowie 2013 roku, jednakże nie odnaleziono uaktualnionych informacji na ten temat.

[ChPL Caelyx,

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/inn_full_d.htm, dostęp 13.01.2014 r.;

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/03/human pha_detail_000058.jsp&mid=WCOb01ac058001d126, dostęp 13.01.2014 r.;

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3773/original/Caelyx_DHCPL_29_10_2012.pdf.pdf?1353050732 dostęp 13.01.2014 r.;

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=050718&TABLE1=OB_Rx dostęp 13.01.2014 r.]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt Caelyx jest wskazany:

- 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 (KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Produkt 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]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **doksorubicyny liposomalnej pegylowanej** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

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

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy;

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa;

C84.1 – choroba Sezary'ego.

[Źródło: korespondencja MZ, http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70]

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Preparaty doksorubicyny są stosowane w chemioterapii nowotworów złośliwych, zwłaszcza ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych, ziarnicy złośliwej i złośliwych chłoniaków nieziarnicznych, drobnokomórkowego raka płuca, raka żołądka, pierwotnego raka wątroby, nowotworów złośliwych tkanek miękkich i kości, raka pęcherza moczowego, raka trzonu macicy, raka sutka, guza Wilmsa (*nephroblastoma*), nerwiaka zarodkowego (*hepatoblastoma*), mięsaka Ewinga, siatkówczaka (*retinoblastoma*).

[Podlewski 2009]

Zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta klinicznego – ██████████, rozpatrując wykorzystanie analizowanego leku wśród grupy chorych na mięsaki tkanek miękkich ogółem, "terapia liposomalną doksorubicyną powinna być ograniczona jedynie do przypadków mięsaka Kaposi'ego (zwłaszcza związanego z AIDS) oraz progresującej, nieresekcyjnej fibromatozy, czyli pojedynczych przypadków raka, dla których nie ma standardowych opcji terapeutycznych". Należy zaznaczyć, że obydwie te przypadki wykraczają poza określone we wniosku wskazania: mięsak Kaposiego to wg klasyfikacji ICD-10 rozpoznanie C46, natomiast agresywna fibromatoza typu desmoidalnego D48.1 (Nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień – tkanka łączna i inne tkanki miękkie). **Na podstawie powyższego należy przyjąć, że pomijając odniesienie do grupy C49 i C49.5 ekspert zasugerował brak przydatności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu tych rozpoznań.**

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Caelyx nie był do momentu złożenia niniejszego raportu przedmiotem oceny AOTM.

[<http://www.aotm.gov.pl/>]

2.3.2. Komparatory

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C49, C49.5 oraz C57.0 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
C49, C49.5					
[REDAKTOWANE]	„Standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, a w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabectedyna i pazopanib.”	„Terapia liposomalną doksorubicyną powinna być ograniczona jedynie do przypadków mięsaka Kaposi'ego (zwłaszcza związanego z AIDS) oraz progresującej, nieresekcyjnej fibromatozy, czyli pojedynczych przypadków rocznie, dla których nie ma standardowych opcji terapeutycznych.”	„Brak standardowych opcji w zaawansowanej fibromatozie, a doksorubicyna liposomalna jest zalecaną opcją w zaawansowanym mięsaku Kaposi'ego.”	„Brak tego typu porównań.”	„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, trabectedyna i pazopanib. Nie ma szczegółowych polskich wytycznych dla fibromatozy i mięsaka Kaposi'ego.”
C57.0					
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w	„Leczenie pierwszorazowe: - Operacja cytoredukcyjna - Chemioterapia paklitakselem i karboplatyną/cisplatyną Nawrót choroby:	„Chemioterapia oparta na analogach platyny”	„Chemioterapia wg schematu paklitaksel (Taksol) plus karboplatyna”	„Chemioterapia wg schematu paklitaksel (Taksol) plus karboplatyna”	„Chemioterapia wg schematu paklitaksel (Taksol) plus karboplatyna”

dziedzinie ginekologii onkologicznej [zadeklarowano brak konfliktu interesów]	<ul style="list-style-type: none"> - Wtórna operacja cytoredukcyjna Pacjentki platynowrażliwe (nawrót choroby po 6 miesiącach od zakończenia I-rzutu chemioterapii): <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia wg schematu paklitaksel (Taksol) i karboplatyna/cisplatyna - Chemioterapia wg schematu karboplatyna - Chemioterapia wg schematu karboplatyna i gemcytabina - Chemioterapia wg schematu karboplatyna/cis platyna i cyklofosfamid Pacjentki platynooporne (nawrót choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia I-rzutu chemioterapii): <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia topotekanem - Chemioterapia doksorubicyną liposomalną pegylowaną - Chemioterapia paklitakselem - Hormonoterapia tamoxifenem² 				
---	---	--	--	--	--

Źródło: stanowisko eksperta: [REDAKCYJNE], Prof. dr hab. W. Sawicki

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

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Wg eksperta klinicznego, [REDAKCYJNE], zarówno rekomendowaną jak też stosowaną w aktualnej praktyce klinicznej technologią w zaawansowanych MTM są „antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabektedyna i pazopanib”.

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopa

Wg eksperta klinicznego, Prof. dr hab. W. Sawickiego, terapią, która może być uznana za najskuteczniejszy, a jednocześnie najtańszy komparator dla doksorubicyny liposomalnej jest „chemioterapia według schematu **paklitaksel (Taksol) plus karboplatyna**”. Wymieniona terapia jest wg eksperta zalecana również przez krajowe publikacje dotyczące przedmiotowego wskazania.²

C84.1 – choroba Sezary'ego

Do dnia 22.01.2014 r. do AOTM nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych dotyczące standardowo wykorzystywanych w praktyce klinicznej procedur w terapii choroby Sezary'ego.

Szersze informacje dotyczące technologii komparatywnych – patrz Rozdz. 2.2.2.

² Zarys Ginekologii Onkologicznej pod redakcją Janiny Markowskiej i Radosława Mądrego, wyd. I 2012 oraz Praktyczna Ginekologia Onkologiczna – Podręcznik dla Lekarzy pod redakcją Marka Spaczyńskiego, Ewy Nowak-Markwitz i Witolda Kędzi, Poznań 2012

Doksorubicyna liposomalna pegylowana

we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

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

Przedmiotem oceny AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (do których zalicza się oceniane rozpoznania - C49 oraz C49.5) oraz nowotworów złośliwych żeńskich narządów rodnych (w których zawiera się oceniane wskazanie C57.0). Opracowane stanowiska i rekomendacje dotyczyły wskazań zakwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C49, C49.6, C56, C57. Agencja nie oceniała do momentu publikacji niniejszego raportu technologii lekowych wykorzystywanych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C84.1.

Wydane w powyższych sprawach stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii nowotworów tkanek miękkich oraz nowotworów złośliwych żeńskich narządów rodnych

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 230/2013 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 154/2013	28.10.2013 r.	Myocet® (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)	Rozpoznanie zakwalifikowane do kodów ICD-10: 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).	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF+40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przeżyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.”	„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56, rozumianego, jako wchodzące w skład chemioterapii niestandardowej.” „(...) Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.”
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 (łuszczakomięsaki 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	28.02.	Glivec®	Leczenie	„Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę	„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania

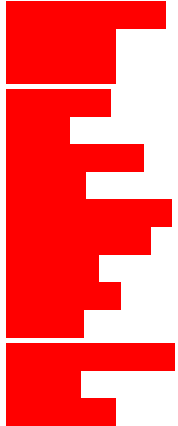
nr 12/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011	2011 r.	(imatynib)	dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsaka mi skóry.	sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.”	świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenie wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.”
Interwencje oceniane we wskazaniu C57					
Stanowisko RP nr 112/2012 i 113/2012 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 102/2012 i 103/2012	12.11. 2012 r.	Avastin® (bewacyzumab)	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)	„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. Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.”	„Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiole, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 oraz 400 mg, 1 fiole, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. Na podstawie wyników dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz odnalezionych przeglądów systematycznych i wniosków z tych przeglądów można stwierdzić, że bewacyzumab wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. (...)”

Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do pięciu ekspertów klinicznych. Do dnia 22.01.2014 r. swoją opinię w przedmiotowej sprawie przedstawiło dwóch ekspertów.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodów wg ICD10: C49, C49.5, C57.0, C84.1

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 (opinia dotycząca rozpoznania C49 oraz C49.5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Liposomalna doksorubicyna oceniana w badaniu II fazy u chorych na zaawansowane/przerzutowe mięsaki tkanek miękkich (MTM) wykazała jednakową skuteczność jak doksorubicyna przy lepszym profilu toksyczności. 2. 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 Kaposi'ego), biorąc pod uwagę, że istnieją niewielkie opcje terapeutyczne w tej grupie nowotworów. 3. Jest to powszechnie stosowana opcja o udowodnionej skuteczności w leczeniu mięsaka Kaposi'ego w oparciu o wyniki badania III fazy i analiz retrospektywnych. 4. Leczenie doksorubicyną liposomalną jest stosowane rutynowo w leczeniu systemowym jedynie w wybranych, rzadkich podtypach MTM: mięsaka Kaposi'ego, angiosarcoma i aggressive fibromatosis (desmoid type).” 	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Nie jest to rutynowa opcja postępowania w większości typów histologicznych MTM. 2. Brak istotnych badań III fazy w ogólnej populacji chorych na zaawansowane MTM.” 	<p>„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.).</p> <p>Proponuję finansowanie stosowania liposomalnej doksorubicyny ze środków publicznych jedynie w 2 bardzo rzadkich wskazaniach MTM, gdzie istnieją wskazania do leczenia systemowego: uogólnionego mięsaka Kaposi'ego i nieresekcyjnej, odpornej na leczenie fibromatozy (desmoid type).</p> <p>W badaniach (III fazy) w mięsaku Kaposi'ego (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 Kaposi'ego stwierdzono medianę przeżyć wolnych od progresji 9 miesięcy, istotny odsetek obiektywnych odpowiedzi (>50%) i poprawę symptomatologii. Jest to standardowe leczenie w tym wskazaniu.</p> <p>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.”</p>

<p>Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej [zadeklarowano brak konfliktu interesów] (opinia dotycząca rozpoznania C57.0)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika; 2. W przypadku nawrotu choroby dokсорubicyna liposomalna pegyłowana jest kolejną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu; 3. Stosowanie u chorych uczulonych na pochodne platyny.” 	<p>Stosunkowo wysoki koszt terapii.</p>	<p>„W mojej opinii zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej u pacjentek z rakiem jajowodu w przypadku nawrotu choroby powinno być finansowane ze środków publicznych.”</p>
---	--	---	---

Źródło: stanowiska eksperckie – ██████████, Prof. dr hab. W. Sawicki

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 08-09 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniach: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej (w tym nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone oraz nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy), nowotwór złośliwy jajnika (trąbka Fallopie) oraz choroba Sezary'ego. Przeszukano następujące źródła danych:

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

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania zaklasyfikowane wg ICD-10 do kodów C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) oraz C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy), chemioterapia nie jest standardowo zalecaną procedurą terapeutyczną. Wszystkie odnalezione rekomendacje (sześć dokumentów) 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 doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii.** Dwie spośród sześciu rekomendacji (brytyjska i kanadyjska) nie wymieniają rodzajów cytostatyków wchodzących w skład zalecanej chemioterapii.

Leczenie nowotworów złośliwych jajowodów (trąbka Fallopie, C57.0 wg klasyfikacji ICD-10) opisane zostało przez wytyczne czterech organizacji, przy czym wszystkie pochodzą spoza Europy (dwie australijskie, jedna kanadyjska, jedna amerykańska). Wszystkie z odnalezionych stawiają na równi leczenie nowotworu trąbki Fallopie z terapią nowotworu nabłonkowego jajnika, a spośród nich trzy (AHS 2013, CCO 2013, NCCN 2007) odnoszą się w ten sam sposób również do nowotworów pierwotnych otrzewnej. Podstawą leczenia raka jajowodu jest cytoredukcja za pomocą zabiegu operacyjnego, po którym stosuje się wspomagająco chemioterapię. Jest ona również zalecana dla pacjentów z nawrotem lub w zaawansowanych stadiach

rozwoju choroby. **Wśród rekomendowanych schematów leczenia najczęściej wymieniane są związki platyny – karboplatyna i cisplatyna oraz paklitaksel i docetaksel.**

Wytyczne dotyczące choroby Sezary'ego (C84.1 wg klasyfikacji ICD-10) podkreślają znaczącą rolę prowadzenia terapii systemowej. Wszystkie z nich jako podstawę leczenia wymieniają ECP (fotoforeza pozaustrojowa) oraz radioterapię, a także zwracają uwagę na skuteczność terapii interferonem α oraz metotreksatem, denileukiną difitoks i chlorambucylem. W leczeniu zaawansowanych stadiów zespołu Sezary'ego nie ma jednolitych wytycznych postępowania. Pośród najczęściej wymienianych pojawia się terapia **MTX (metotreksatem), beksarotenem oraz alemtuzumabem.**

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C49 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony), C49.5 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy), C57.0 (nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie) oraz C84.1 (choroba Sezary'ego)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
C49 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony), C49.5 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy)					
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*	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia**	Chemioterapia**
		I	+	-	-
		II	+	+	-
		III	+	+	+/?
		IV	+/?	?	+

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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. Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Leczenie w stadium uogólnienia: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) lub ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel; Chemioterapia drugiej linii: trabektedyna.</p>
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 martenicy w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B). <p>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;

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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 (mięsaki naczyń krwionośnych) • Doksorubicyna + dakarbazyna (mięsaki gładkokomórkowe) • Imatynib (włókniakomięsaki 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 mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych) • Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii) • Dakarbazyna + gemcytabina (mięsaki gładkokomórkowe) • Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków) <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 dowodów: 2B) • 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>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna, dakarbazyna • Doksorubicyna, ifosfamid, mesna • Doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna, mesna • 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>
C57.0 (nowotwór złośliwy – trąbka Fallopa)		
Australia	Greater Metropolitan Clinical Taskforce (GMCT), 2009	<p>W przedmiotowym wskazaniu sugeruje się wdrażanie leczenia identycznego z terapią zalecaną w przypadku nowotworu nabłonkowego jajnika.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne – całkowita histerektomia oraz obustronna salpingo-owariektomia; podczas zabiegów na pacjentkach z nawrotową postacią nowotworu należy usunąć możliwie największą masę guza. • Chemioterapia – karboplatyna i paklitaksel (nie jest pewne, czy pacjenci z rakiem ograniczonym do jednego jajowodu z rozszerzeniem do tkanki podśluzowej i/lub mięśniowej, lecz nie ingerującym do powierzchni błony surowiczej oraz z brakiem wysięku do otrzewnej mają szansę na uzyskanie odpowiedzi na terapię adjuwantową). • Radioterapia – rola radioterapii jest niepewna.
Australia	Alberta Health Services (AHS), 2013	<p>Rekomendacja dotyczy nowotworu nabłonkowego jajnika, trąbki Fallopa oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podstawą leczenia jest operacyjne usunięcie możliwie największej masy guza.</p> <p>W pooperacyjnym postępowaniu terapeutycznym zalecana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ Karboplatyna (w 1. dniu) + paklitaksel (w dniu 1., 8., 15.) przez 3 tygodnie (x 6 cykli)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia dootrzewnowa: cisplatyna (w 1. dniu) + paklitaksel (w 8. dniu) przez 3 tygodnie (x 6 cykli) ○ Udział w badaniach klinicznych • Inne opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia dożylna: cisplatyna + paklitaksel przez 3 tygodnie (x 6 cykli) <p>Modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nadwrażliwości na paklitaksel, zalecana jest zamiana na docetaksel • W przypadku silnych działań niepożądanych lub złego stanu pacjenta należy rozważyć monoterapię karboplatiną i/lub redukcję dawki leku
Kanada	Cancer Care Ontario (CCO), 2013	<p>W przedmiotowym wskazaniu stosuje się takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Jako najlepszą metodę chemioterapii pooperacyjnej nowozdiagnozowanego nowotworu w stadiach II-IV choroby zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dożylnie podanie karboplatyny z lub bez paklitakselu lub docetakselem. Paklitaksel w kombinacji z karboplatiną jest związany z większą neurotoksycznością niż docetaksel i karboplatyna, jednakże kombinacja docetakselu i karboplatyny jest związana z większą mielosupresją niż paklitaksel i karboplatyna. Wybierając odpowiedni schemat, różnice w profilu toksyczności powinny być skonsultowane z pacjentem. • Dożylnie podanie cisplatyny w skojarzeniu z paklitakselem. • W związku ze zwiększaniem toksyczności chemioterapii z dodatkiem doksorubicyny oraz jej niepewnym wpływem na przeżycie, włączenie antracyklin do terapii nie jest zalecane jako leczenie pierwszego wyboru.
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013 ³	<p>W przedmiotowym wskazaniu stosuje się takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej.</p> <p>Leczenie podstawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laparotomia/ histerektomia/ obustronna salpingo-owariektomia z kompleksową oceną zaawansowania nowotworu, jeśli pacjentka pragnie zachować płodność. • Operacyjny zabieg cytoredukcyjny w stopniu II, III lub IV. • Rozważenie chemioterapii neoadjuwantowej (kat. 1)/ podstawowa cytoredukcja interwałowa wśród pacjentów z rozległym nowotworem stopnia III lub IV, będących słabymi kandydatami do operacji ze względu na wysokie ryzyko zdarzeń towarzyszących. <p>Podstawowa chemioterapia/ podstawowa terapia adjuwantowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IA lub IB: obserwacja +/- dożylnie taksany lub karboplatyna • Stadium IC: dożylnie taksany lub karboplatyna • Stadium II, III, IV (dootrzewnowa chemioterapia u pacjentów z guzem < 1 cm po cytoredukcji lub dożylna chemioterapia taksanami/ karboplatiną (kat. 1)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Paklitaksel + cisplatyna (kat. 1) ○ Paklitaksel + karboplatyna (kat. 1) ○ Docetaksel + karboplatyna (kat. 1) ○ Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem lub karboplatiną (kat. 3); <p>Akceptowane schematy leczenia nawrotów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinacje przy wrażliwości na platyny: <ul style="list-style-type: none"> – Karboplatyna/ paklitaksel (kat. 1) ○ Monoterapia przy wrażliwości na platyny: <ul style="list-style-type: none"> – Karboplatyna ○ Monoterapia przy oporności na platyny: <ul style="list-style-type: none"> – Docetaksel

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> – Karboplatyna/ paklitaksel cotygodniowo – Karboplatyna/ docetaksel – Karboplatyna/ gemcytabina – Karboplatyna/ gemcytabina/ bewacyzumab (kat. 2B) – Karboplatyna/ doksorubicyna liposomalna – Cisplatyna/ gemcytabina ○ Terapia celowana: bewacyzumab ● Inne potencjalnie aktywne schematy chemioterapii: altretamina, kapecytabina, cyklofosfamid, ifosfamid, irinotekan, melfalan, oksaplatyna, paklitaksel, nab-paklitaksel, pemetrakسد, vinorelbina ● Terapia hormonalna ● Radioterapia
C84.1 (choroba Sezary'ego)		
Europa	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 2006	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ECP (dowody pochodzące z badań kohortowych lub niskiej jakości badań RCT) ● INF-α (dowody pochodzące z badań kohortowych lub niskiej jakości badań RCT) ● Denileukina diftitoks (dowody pochodzące z pojedynczych RCT z wąskim przedziałem ufności) ● Chlorambucyl + prednizon (dowody pochodzące z serii przypadków, niskiej jakości badań kohortowych lub niskiej jakości badań obserwacyjnych) <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beksaroten (dowody pochodzące z badań kohortowych lub niskiej jakości badań RCT) ● Chemioterapia (dowody pochodzące z serii przypadków, niskiej jakości badań kohortowych lub niskiej jakości badań obserwacyjnych) – schemat EPOCH – etopozyd, vinkrystyna, doksorubicyna, bolus cyklofosfamidu, doustny prednizon ● Alemtuzumab (dowody pochodzące z badań kohortowych lub niskiej jakości badań RCT) ● MTX (dowody pochodzące z serii przypadków, niskiej jakości badań kohortowych lub niskiej jakości badań obserwacyjnych)
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2013	<p>SS, będąc chorobą systemową wymaga również systemowego podejścia do leczenia. Zalecane są:</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PUVA ● ECP +/-_INF-α, retinoidy, TSEB lub PUVA <p>Dodatkowo, przewlekłe leczenie za pomocą skojarzenia niskich dawek chlorambucylu z prednizonem jest często efektywną metodą kontroli choroby, nie ma natomiast szans na uzyskanie pełnej odpowiedzi na tego typu leczenie.</p> <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Niskodawkowa chemioterapia MTX, beksaroten, denileukina diftitoks, alemtuzumab lub niskodawkowa terapia preparatami

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		skojarzonymi
Arabia Saudyjska	King Faisal Specialist Hospital and Research Center (KFSHRC)	<p>Początkowe stadium choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • W przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności radioterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla pacjentów z objawami choroby - chemioterapia – chlorambucyl lub terapia skojarzona CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) ○ natomiast dla pacjentów asymptomatycznych – obserwacja <p>Zaawansowane stadia choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja pacjentów asymptomatycznych • doustne środki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) • dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) ○ Analogi nukleozydów purynowych: fludarabina (uznana za bardziej efektywną opcję od CVP)
USA	United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), 2010	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ ECP ○ INF-α ○ Beksaroten ○ Niskie dawki metotreksanu ○ Denileukina difitoks (+ kortykosteroidy) • Terapie skojarzone + SDT: <ul style="list-style-type: none"> ○ INF-α lub INF-γ + PUVA lub miejscowa chemioterapia z zastosowaniem mechloretaminy ○ Niskie dawki metotreksatu + miejscowa chemioterapia z zastosowaniem mechloretaminy ○ Beksaroten + PUVA ○ Leki immunomodulujące (ECP, INF-α lub INF-γ, beksaroten w monoterapii lub w skojarzeniu) + TSEBT <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa (decyzja o podjęciu leczenia musi uwzględniać zakres nowotworu we krwi, wiek pacjenta, ogólny stan zdrowia oraz wcześniejsze leczenie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Alemtuzumab ○ Chlorambucyl + kortykosteroidy ○ Doksorubicyna liposomalna ○ Inhibitory deacetylazy histonowej (vorinostat, romidepsyna) ○ Gemcytabina ○ Deoksykofomycyna ○ Wysokie dawki MTX ○ Fludarabina +/- cyklofosfamid ○ Mechloretamina

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Allogeniczne przeszczepienie szpiku jeśli uznane jest za zasadne ○ Udział w badaniach klinicznych
Australia	National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2005	<p>Leczenie SS opiera się na tych samych schematach leczenia co zaawansowane stadium ziarniniaka grzybiastego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steroidy stosowane miejscowo • Radioterapia • Metotreksat (doustnie) • Chemioterapia systemowa • INF-α +/- fototerapia • Alemtuzumab • Beksaroten • ECP (wykazuje wyższą skuteczność u pacjentów z SS w porównaniu do pozostałych rodzajów CTCL) • Denileukina diftitoks <p>http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/cp107.pdf</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 nierandomizowane badanie, zawierające II fazę badań oraz badanie kliniczno-kontrolne

³wszystkie rekomendacje oparte o dowody naukowe poziomu 2A, chyba, że zaznaczono inaczej; 1 – oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, co do której istnieje jednorodne stanowisko NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A – oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów, co do której istnieje jednolite stanowisko NCCN; 2B – oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów, co do których istnieje niejednolite stanowisko NCCN (bez wyraźnych różnic zdań); 3 – oparta o dowody naukowe niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów, co do których istnieje znaczna rozbieżność w opiniach rady NCCN, co do zasadności stosowania interwencji

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 9 stycznia 2014 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

- HAS - Haute Autorité de Santé;
- SMC - Scottish Medicines Consortium;
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence;
- MSAC - Medical Services Advisory Committee;
- GMMM–NTS Greater Manchester Medicines Management Group;
- NHS - All Wales Medicines Strategy Group;
- MTRACK - Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee;
- NHS - East Lancashire MMB.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (produkty lecznicze: Caelyx, Doxil) w żadnym z wymienionych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony (C49), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy jajowodu (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących MTM, czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu w temacie choroby Sezary'ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopie (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną). Inne z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary'ego.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne we wskazaniach C49.4, C49.6					
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA 2007	X			Monoterapia doksorubicyną liposomalną rekomendowana jest jako jedna z opcji leczenia nieoperacyjnych MTM i/lub z przerzutami (poziom dowodów 2A).
Rekomendacje kliniczne we wskazaniach C57.0					
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA 2013	X			Doksorubicyna liposomalna zalecana jest w leczeniu nawrotów nowotworu jajowodu w skojarzeniu z karboplatiną (gdy pacjent jest wrażliwy na związki platyny) lub w monoterapii (gdy występuje oporność na związki platyny) (poziom dowodów 2A).
Rekomendacje kliniczne we wskazaniach C84.1					
	United States	X			Doksorubicyna liposomalna rekomendowana jest w drugiej

we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

	Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), USA 2010			linii leczenia w ramach terapii systemowej zespołu Sezary'ego.
--	---	--	--	--

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Doksorubicyna liposomalna pegylowana obecnie refundowana jest jako **lek dostępny w ramach chemioterapii** (a więc **bezpłatny** dla pacjenta) we wskazaniach określonych w załączniku C.22 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r., tj. we wskazaniach:

- **C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty;**
- **C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty;**
- **C56 Nowotwór złośliwy jajnika;**
- **C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty.**

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie aktualnej ceny produktów leczniczych zawierających substancje czynną doksorubicyna liposomalna pegylowana, finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii standardowej.

Tabela 13. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna pegylowana wg Obwieszczenia MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ.U. MZ z 2013 r., poz. 52),

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_IIr_23122013.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, Doxorubicin um liposomanu m pegylatum	1836	1927,80	1927,80	bezpłatne	0 zł

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

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

Zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach korespondencji z NFZ (pismo znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12 listopada 2013 r.), w przypadku wskazań będących przedmiotem oceny doksorubicyna liposomalna pegylowana jest finansowana w pojedynczych przypadkach. W rozpoznaniu C49 liczba wniosków na leczenie doksorubicyną liposomalną pegylowaną wynosiła po jednym w roku 2012 oraz 2013, natomiast w roku 2013 złożono też jeden wniosek o sfinansowanie leczenia przedmiotową substancją pacjenta z rozpoznaniem C84.1. Wszystkie wnioski rozpatrzono pozytywnie. W rozpoznaniach C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) oraz C57.0 (nowotwory złośliwe trąbki Fallopie), na przestrzeni lat 2012-2013 nie został złożony żaden wniosek o sfinansowanie terapii PLD.

Tabela 14. Liczba wniosków i zgód na terapię doksorubicyną liposomalną pegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Rok	Kod rozpoznania wg ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu
2012	C49	1	1	57 992,58 PLN
2013	C49	1	1	67 504,50 PLN
	C84.1	1	1	87 579,00 PLN

[NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA]

Komentarz analityka AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

W powyższym zestawieniu nie wskazano jak mają się wartości z kolumny „liczba wniosków” do kolumny „liczba zgód” dla tego samego okresu czasu. Jedynie można przypuszczać, iż zgody wydane w 2012 roku, dotyczą wniosków złożonych na przełomie 2011/2012 roku.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację nie jest możliwe do przeprowadzenia, jednak zwraca uwagę sporadyczny charakter kierowania wniosków do NFZ o sfinansowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach.

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

Na dzień złożenia niniejszego raportu, mimo prośby skierowanej do Prezesa NFZ pismem z dnia 18 grudnia 2013 r. znak AOTM-OT-431-45(16)/PK/2013 o przekazanie danych za lata 2010- 2012 i II kwartały 2013 r. odnośnie:

- całkowitej kwoty refundacji (w tym średniej ceny za 1 mg) poszczególnych substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniach ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1 wraz z określeniem liczby pacjentów, którzy przyjmowali dane leczenie (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) i z uwzględnieniem podziału na sposoby finansowania (np. katalog chemioterapii, program chemioterapii niestandardowej),
- liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1

nie uzyskano wnioskowanych informacji.

Dane dotyczące interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C49, C49.5, C57.0 i C84.1 i ich cen zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. zamieszczono w rozdziale 2.2.2. *Opis świadczeń alternatywnych.*

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku w rozważanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2014 r.): *Pubmed*, *Embase* (dostęp przez *Ovid*), *Cochrane Library*. Strategie wyszukiwania zaimplementowane w wymienionych bazach informacji medycznej przedstawiono w załącznikach. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Obejmowały one wszystkie doniesienia do momentu wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Szukano publikacji obejmujących populację pacjentów chorych na nowotwory tkanki łącznej i miękkiej, nowotwory jajowodu bądź zespół Sezary'ego, którzy poddawani są terapii doksorubicyną liposomalną pegylowaną. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami, punktami końcowymi, ani metodyką (poza bazą *Embase*, gdzie wprowadzono dodatkowe kwerendy ograniczające wyniki wyszukiwania do badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 811 publikacji, z których na podstawie weryfikacji tytułów i abstraktów wyselekcjonowano 37 spełniających kryteria włączenia, natomiast po ostatecznej weryfikacji pełnych tekstów, do analizy włączono 8 publikacji.

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

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na nowotwory tkanki łącznej i miękkiej, nowotwory jajowodu bądź zespół Sezary'ego.	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia. (W nowotworach tkanki miękkiej: mięsak Kaposiego; mięsak Ewinga)
Interwencja	Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> metaanalizy, przeglądy systematyczne; w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych, badania eksperymentalne (RCT i nRCT; badania II i III fazy). 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; artykuły pogładowe, opinie; badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej; opisy przypadków; doniesienia w postaci abstraktów (za wyjątkiem wyników badań III fazy)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w językach: angielskim, polskim; badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; badania publikowane w formie abstraktu lub posteru; badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (doksorubicyny liposomalnej pegylowanej).

Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- Brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących skuteczności ocenianego leku w leczeniu chorób zaklasyfikowanych do kodów ICD-10 C49, C49.5, C57.0, C84.1.
- Ograniczona liczba wysokiej jakości badań pierwotnych – do analizy włączono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (Colombo 2012 dla nowotworu jajowodu). Pozostałe badania są

próbami klinicznymi II fazy, z których tylko jedno jest badaniem dwuramiennym (porównanie z doksorubicyną konwencjonalną).

- Zidentyfikowane próby kliniczne dotyczące MTM obejmują małe populacje pacjentów, uwzględniające chorych z różnymi typami nowotworów oraz o różnym umiejscowieniu, co utrudnia wnioskowanie w zakresie skuteczności leku, rozpatrywanej w kontekście wnioskowanych wskazań (mięśaki tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone oraz mięśaki tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy).

Ograniczenia analizy:

- Ze względu na ograniczenia czasowe przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.
- Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania było przeprowadzenie wyszukiwania i selekcji publikacji wyłącznie przez jedną osobę (EZ). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.
- Nie uwzględniono publikacji w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych.³

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rafiyath 2012) odnoszący się do bezpieczeństwa stosowania liposomalnych preparatów antracyklin, w tym doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, u chorych z dowolnym typem nowotworów, w tym z mięsakami tkanek miękkich. Nie odnaleziono jednak żadnych kwalifikujących się badań wtórnych dotyczących oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do któregośkolwiek spośród następujących kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0, C84.1.

W związku z powyższą analizę kliniczną opracowano w oparciu o wyniki odnalezionych badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu. Wśród zidentyfikowanych publikacji, tylko jedna dotyczyła próby klinicznej III fazy (Colombo 2012), obejmującej m.in. populację chorych na nowotwór trąbki Fallopie. Pozostałe zidentyfikowane opracowania to badania II fazy, przeprowadzone w celu oszacowania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w wyniku stosowania PLD wśród pacjentów z nowotworami tkanki łącznej i tkanki miękkiej (4 publikacje – Judson 2001, Poveda 2005, Chidiac 2000 oraz Garcia 1998) lub chorobą Sezary'ego (2 publikacje – Quereux 2008 i Pulini 2007).

6.1.2.1. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

W toku wyszukiwania zidentyfikowano 4 publikacje dostępne w pełnych tekstach, dotyczące wykorzystania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu pacjentów z nowotworami złośliwymi tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Spośród nich jedna poświęcona jest porównaniu PLD z doksorubicyną konwencjonalną (Judson 2001), natomiast pozostałe 3 próby kliniczne bez komparatora badały obiektywną odpowiedź na leczenie PLD oraz bezpieczeństwo jej stosowania (Poveda 2005, Chidiac 2000 oraz Garcia 1998).

Należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania typu nowotwory „inne” czy „nieokreślone” nie można spodziewać się dostępności danych wysokiej jakości ponieważ dostępne dowody naukowe z zasady odnoszą się do dobrze zdefiniowanych wskazań.

Judson 2001

Metodyka: Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzono w celu porównania skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (PLD) z doksorubicyną konwencjonalną wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi MTM. PLD podawano w ramach godzinowego wlewu dożylnego co 4 tygodnie w dawce 50 mg/m². Doksorubicynę konwencjonalną stosowano w dawce 75 mg/m² jako 5-minutowy wlew dożylny co 3 tygodnie. Próba obejmowała łącznie 95 pacjentów, w tym 50 pacjentów poddawanych było terapii PLD, natomiast 44 leczono doksorubicyną konwencjonalną (1 pacjent nie otrzymał żadnej dawki leku). Przyjęto, że ze względu na możliwość kardiotoxyczności na skutek

³ Toma S et al., Liposomal doxorubicin (Caelyx) in advanced pretreated soft tissue sarcomas: a phase II study of the Italian Sarcoma Group (ISG), *Anticancer Res.*, 2000 Jan_Feb;20(1B):485-91, (abstract)

przyjęcia doksorubicyny pacjenci otrzymają 6 cykli leczenia. Podczas badania oceniano poziom toksyczności terapii, odpowiedź całkowitą i częściową, czas trwania odpowiedzi oraz odpowiedź obiektywną.

Wyniki: Podczas badania średnią liczbą podanych cykli dla PLD były 3, natomiast dla DXR – 4 cykle. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie okazał się być porównywalny w obydwu grupach, wyniósł odpowiednio 10% dla grupy PLD oraz 9% dla grupy DXR. W obydwu grupach odnotowano po jednym przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej. Średni czas do progresji choroby w grupie PLD wyniósł 65 dni, natomiast w grupie komparatora 82 dni. Czas przeżycia całkowitego wyniósł natomiast odpowiednio dla PLD i DXR 320 i 246 dni. W żadnym typie odpowiedzi nie zauważono różnic istotnych statystycznie.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie: doksorubicyna liposomalna pegylowana vs. doksorubicyna konwencjonalna

Odpowiedź	PLD (N=50)	DXR (N=45)
	n (%)	
Odpowiedź całkowita	1 (2)	1 (2)
Odpowiedź częściowa	4 (8)	3 (7)
Brak zmiany	16 (32)	18 (40)
Progres choroby	24 (48)	20 (44)
Wczesny zgon z powodu przerzutów	4 (8)	1 (2)
Dane niedostępne	1 (2)	2 (4)

[Judson 2001]

Wnioski: Doksorubicyna liposomalna pegylowana wykazała równoważną skuteczność leczenia względem konwencjonalnej doksorubicyny w terapii zaawansowanych MTM. Zauważono natomiast różnice w profilu toksyczności, gdzie w grupie PLD stwierdzono mniej zdarzeń niepożądanych względem grupy leczonej DXR (szczegóły dotyczące bezpieczeństwa terapii opisano w rozdziale 6.1.2.2.).

Poveda 2005

Metodyka: Pilotowe badanie kliniczne II fazy zostało przeprowadzone w celu oceny korzyści wynikających z zastosowania PLD wśród pacjentów chorych na MTM z wcześniejszą ekspozycją na chemioterapię. Lek podawano co 4-6 tygodni w dawce ustalonej między 50 a 60 mg/m², lub 35 mg/m² w przypadkach wymagających redukcji toksycznego działania badanej substancji. W próbie wzięło udział 28 pacjentów z MTM (w tym 5 pacjentów z GIST), którzy wcześniej poddani byli jednemu schematowi chemioterapii. Kryteriami koniecznymi do spełnienia podczas kwalifikacji do badania były: histologicznie potwierdzony MTM, zaawansowana, nadająca się do oceny, nieresekcyjna progresywna choroba po wcześniejszym leczeniu DXR i ifosfamidem, status ≤ 2 (wg WHO), prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby oraz nerek, LVEF ≥ 50%, wcześniejsza skumulowana dawka DXR ≤ 300mg/m². Dwudziestu czterech spośród badanych pacjentów przyjmowało wcześniej DXR. Innym celem badania była ocena jakości życia pacjentów leczonych za pomocą PLD, której dokonano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v. 1.0. Oceny dokonywano przed wdrożeniem leczenia oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia.

Wyniki: Wyniki badania przedstawiono dla 27 pacjentów (jeden pacjent wyłączony z badania po przyjęciu pierwszej dawki terapii, ze względu na szybką progresję choroby). Spośród nich stwierdzono jeden przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz jeden przypadek częściowej odpowiedzi. Dwunastu pacjentów uzyskało stabilizację choroby, a 13 wykazywało cechy progresji (wskaźnik odpowiedzi na leczenie: 7,4%; 95% CI: 0-17%). Obiektywna odpowiedź została zarejestrowana u dwójga spośród pięciu pacjentów, niepoddawanych wcześniej terapii DXR. Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 3 i po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 48 i 22% dla całej próby, 40 i 40% dla pacjentów nieeksponowanych wcześniej na DXR oraz 45 i 18% wśród pacjentów leczonych wcześniej DXR. Średnia długość trwania stabilnej choroby wyniosła 4,7 miesiąca (zakres: 2,7 – 12).

Wyjściowe wyniki dotyczące jakości życia dostępne były dla 23 pacjentów, natomiast ewaluację przeprowadzono u 13 pacjentów po 6-11 tyg., a u kolejnych 7 w 12-18 tyg. leczenia. W początkowej ocenie, przed rozpoczęciem leczenia, wszystkie korelacje punktów na skali kwestionariusza wykazały istotność statystyczną. Ocena w tygodniach 6-11 terapii również wykazała korelację między wszystkimi punktami, z wyjątkiem par: globalna jakość życia – funkcjonalna ocena sprawności fizycznej oraz wymioty/nudności – ocena społecznego funkcjonowania.

Tabela 18. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów poddawanych terapii PLD na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30

		Przed leczeniem, n=23			W trakcie leczenia (6-12 tydz.), n=13			W trakcie leczenia (>12 tyg.), n=7		
		Średni wynik	SD	α	Średni wynik	SD	α	Średni wynik	SD	α
Skale funkcjonalne	Fizyczna	63,5	32,8	0,82	63,8	26,9	0,72	62,8	34,02	0,81
	Zadaniowa	54,3	45	0,74	51,9	41,4	0,50	82,1	37,40	0,93
	Kognitywna	84	24	0,87	91	12,9	0,04	85,8	17,21	0,90
	Emocjonalna	72,4	22,2	0,80	72,4	27	0,89	61,2	22,22	0,87
	Społeczna	67,4	33,5	0,80	66,6	35,3	0,91	69,2	26,95	0,79
	Globalna jakość życia	50	26,3	0,96	53,8	22,7	0,96	64,6	12,56	0,93
Skale symptomatyczne	Zmęczenie	33,8	25,2	0,89	25,2	25,5	0,94	18,7	13,50	0,70
	Mdłości/wymioty	11,6	29	0,97	11,5	20,8	1	8,3	12,73	0,75
	Ból	34	26,3	0,79	19,2	16,4	0,68	30,6	24,57	0,92
	Duszność	7,2	14		10,2	21	-	9,5	25,2	-
	Zaburzenia snu	27,5	31,2		30,7	31,8	-	19	17,8	-
	Utrata apetytu	27,5	34,3		25,6	33,7	-	28,6	30	-
	Zaparcia	18,8	30		12,8	21,7	-	19	37,80	-
	Biegunka	2,9	13,9		5,1	12,5	-	4,7	12,6	-
Wpływ na finanse	21,7	35,6		38,4	42,7	-	38,9	44,3	-	

α – współczynnik alfa Cronbacha; wartości $\geq 0,70$ wskazują na wystarczającą wiarygodność

Wnioski: PLD podawana w dawce 35 mg/m² co 3 tygodnie wykazuje wątpliwą skuteczność względem uzyskanego wskaźnika obiektywnych odpowiedzi. Niemniej jednak wyniki dla wskaźnika braku progresji po 3 i 6 miesiącach uzyskane wśród grupy pacjentów nieeksponowanych wcześniej na DXR, sugerują, że istnieje zasadność stosowania leku w tej populacji pacjentów, jeśli nie wykazują cech progresji choroby w trakcie przyjmowania DXR (pacjenci wrażliwi na terapię DXR). Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 osiągnęły wystarczający poziom wiarygodności, by stwierdzić, że rozpoczęcie terapii nie powodowało pogorszenia jakości życia.

Chidiac 2000

Metodyka: Pilotowe badanie kliniczne II fazy zostało przeprowadzone w celu oceny wskaźników skuteczności klinicznej (obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite) oraz profilu toksyczności wśród pacjentów nieleczonych uprzednio na zaawansowaną postać MTM. Warunkiem kwalifikacji do badania był histologicznie lub cytologicznie potwierdzony MTM dający przerzuty lub lokalnie zaawansowany lub w fazie nawrotu. Niedozwolone było wcześniejsze przyjmowanie chemioterapii na zaawansowane, przerzutowe lub nawrotowe postaci nowotworu. Dodatkowymi kryteriami włączenia były wiek powyżej 18 lat, co najmniej jednostronnie lub dwuwymiarowo możliwa w ocenie choroba, status wg ECOG w przedziale 0-2, zachowana prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby, nerek oraz serca. Z badania wyłączano pacjentów o mniej niż 3-miesięcznej oczekiwanej dalszej długości życia, pacjentki ciężarne lub karmiące oraz pacjentów w wieku rozrodczym, którzy nie zgodzili się na użycie skutecznych metod antykoncepcyjnych. Łączną liczbę 15 pacjentów poddano terapii, stosując PLD w dawce 50 mg/m² co 4 tygodnie.

Wyniki: Wyniki zaprezentowano dla populacji ITT, tj. dla 15 biorących udział w badaniu pacjentów, spośród których jeden zmarł przed przyjęciem pierwszej dawki leku (wyniki dotyczące tego pacjenta opisano jako brak odpowiedzi na leczenie). Wśród obserwowanych pacjentów nie zarejestrowano żadnego przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Średni czas do progresji choroby wyniósł 1,9 mies., natomiast szacowany czas całkowitego przeżycia wyniósł 12,3 mies. Ze względu na niekorzystne wyniki uzyskane w próbie nie rozszerzano badanej populacji.

Wnioski: Mimo, że PLD jest dobrze tolerowanym lekiem, wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM nie ma ona klinicznie uzasadnionego zastosowania terapeutycznego.

Garcia 1998 (wyniki z raportu skróconego)

Metodyka: Do badania klinicznego II fazy zakwalifikowano 16 pacjentów z histologicznie potwierdzonym MTM w fazie nawrotu lub dającym przerzutę. Innymi kryteriami włączenia do próby klinicznej były: ocena > 60% wg skali sprawności Karnofsky'ego, choroba możliwa do pomiaru, całkowita liczba granulocytów > 1500, liczba płytek > 100 000, serum kreatyniny < 2,0 mg/dl, serum bilirubiny < 1,5 mg/dl. Pacjenci przyjmujący wcześniej antracykliny mogli być włączeni do badania, jeśli nie nastąpiła u nich progresja choroby ani nie przyjęli dawki wyższej niż 300 mg/m² doksorubicyny. Spośród wszystkich 16 zakwalifikowanych do badania, 3 pacjenci zostali wyłączeni bezpośrednio po przyjęciu pierwszego cyklu leczenia. Co 4 tygodnie pierwszym 13 pacjentom dożylnie podawano PLD w dawce 60 mg/m², natomiast trzech włączonych jako ostatni otrzymywało od początku leczenia dawkę zredukowaną do 50 mg/m².

Wyniki: Wyniki dotyczące skuteczności zaprezentowano dla 13 pacjentów, spośród których żaden nie uzyskał całkowitej bądź częściowej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Najlepszym wynikiem była stabilna choroba stwierdzona u czterech pacjentów, trwająca od 2 do 4 miesięcy. Wycofanie się z badania następowało u większości spośród 13 pacjentów z powodu progresji choroby (11 pacjentów), złego stanu klinicznego chorego (1 pacjent) oraz ze względu na możliwość wdrożenia innego leczenia (1 pacjent).

Wnioski: Autorzy publikacji sugerują, że niekorzystne wyniki próby mogą być związane ze słabymi rokowaniami włączonych pacjentów. Zauważalny jest natomiast korzystny profil bezpieczeństwa leku, zaleca się w związku z tym wdrożenie dalszych badań z pacjentami o innej charakterystyce.

C57.0 - Nowotwór złośliwy trąbki Fallopie

Zgodnie z wszystkimi odnalezionymi **rekomendacjami klinicznymi** (australijskimi: GMCT 2009 i AHS 2013, kanadyjską CCO 2013 oraz amerykańską NCCN 2013) w przedmiotowym wskazaniu zalecane są takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Podaje się, że wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podejście takie jest zbieżne ze stanowiskiem **eksperta klinicznego** – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej Prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego – który podał, że „zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika”. Mając powyższe na względzie można uznać, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozważanym wskazaniu jest uzasadnione w takim samym stopniu jak jej stosowanie **we wskazaniu zarejestrowanym**, tj. „w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.”

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **randomizowane badanie kliniczne III fazy (Colombo 2012)**, porównujące patupilon z pegylowaną doksorubicyną liposomalną u pacjentek opornych lub nieodpowiadających na leczenie związkami platyny chorych na nabłonkowy nowotwór jajnika, **pierwotny nowotwór jajowodu** lub pierwotny nowotwór otrzewnej. Rekrutację prowadzono pomiędzy listopadem 2005 a marcem 2009 r. w 22 krajach, w tym w Polsce [uczestniczyło 11 ośrodków, w grupie patupilonu znalazło się 45 Polek (10,9%), a w grupie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej 51 (12,3%)]. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu uczestniczyć mogły chore w wieku 18 lat i starsze ze stanem sprawności wg WHO 0-2, które wcześniej przyjęły od 1 do 3 linii chemioterapii. Pacjentki musiały doświadczyć progresji w trakcie otrzymywania lub w przeciągu 6 miesięcy od przyjęcia co najmniej 4 cykli chemioterapii zawierającej związku platyny lub przerwać leczenie przedwcześnie z powodu toksyczności. Jako pierwsza linia leczenia wymagana była chemioterapia oparta o taksany (docetaksel lub paklitaksel) lub związku platyny (karboplatyna, cisplatyna). Dopuszczano skojarzenie z innym, trzecim lekiem innym niż lek z grupy antracyklin. W przypadku pacjentek, które wcześniej otrzymały co najmniej dwie linie chemioterapii wymagano aby ostatnio przyjęte leczenie zawierało sole platyny w monoterapii lub skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem, cyklofosfamidem bądź topotekanem. Wykluczano pacjentki z neuropatią obwodową, ostrą niedrożnością jelit lub biegunką występującą w przeciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Chore otrzymały profilaktycznie loperamid celem przeciwdziałania objawom biegunki.

Randomizację przeprowadzono w systemie IVRS (ang. *interactive voice response system*) w stosunku 1:1 (ramię patupilonu, n=412, ramię PLD, n=417). Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku wystąpienia toksyczności dopuszczalne było

modyfikowanie dawki, leczenie przerywano jeśli toksyczność nie ustępowała w ciągu 6 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Interwencje: W grupie PLD pacjenci otrzymywali lek w dawce 50 mg/m² raz na 4 tygodnie we wlewie dożylnym z szybkością 1 mg/min, natomiast w grupie patupilonu lek podawano w dawce 10 mg/m² raz na 3 tygodnie w 20-minutowym wlewie dożylnym.

Wyniki: Pacjentki otrzymały średnio 4,5 cyklu patupilonu oraz 3 cykle PLD, co koresponduje z okresem ekspozycji na leczenie wynoszącym odpowiednio 14,9 oraz 12 tygodni. Średnie wielkości przyjętych dawek (9,6 oraz 48,2 mg/m²) były zbliżone do planowanych (10 oraz 50 mg/m²) odpowiednio dla patupilonu oraz PLD. W momencie przeprowadzania analizy końcowej wszystkie pacjentki zaprzestały już leczenia, przede wszystkim ze względu na progresję choroby (56,6% w grupie patupilonu oraz 59,6 % w grupie PLD). Zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło w przypadku 85 pacjentów (20,6%) w grupie patupilonu, głównie z powodu biegunki oraz neuropatii obwodowej. Zespół ręka-stopa był najczęstszą przyczyną 69 dyskontynuacji (16,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie PLD.

W okresie obserwacji wynoszącym 27 miesięcy, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą patupilonu a grupą PLD (HR=0,93, 95% CI 0,79-1,09; p=0,195). Średnie przeżycie całkowite wynosiło 13,2 miesiąca w grupie patupilonu oraz 12,7 miesiąca w grupie PLD, a odsetki jednorocznych przeżyć odpowiednio 53,8% oraz 52,0%. Zgodnie z analizą post hoc średni czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie statystycznie w podgrupie pacjentów z **nowotworem jajowodu** (13,5 miesiąca w grupie patupilonu oraz 20,6 miesiąca w grupie PLD). Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosił 3,7 miesiąca w obu porównywanych grupach (HR=1,05, 95% CI 0,89-1,24). Przy ocenie przeprowadzonej przez lokalnego badacza PFS pozostał niezmienny w grupie patupilonu natomiast obniżył się do 3,2 miesiąca w grupie PLD (HR=0,99, 95% CI 0,84-1,16). **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** był istotnie statystycznie **niższy w grupie PLD (7,9% vs. 15,5%, OR=2,111; 95% CI 1,356-3,285)**. Wszystkie stwierdzone odpowiedzi na leczenie były odpowiedziami częściowymi i trwały średnio 6,3 miesiąca w grupie patupilonu oraz 7,2 miesiąca w grupie PLD. Jakość życia mierzona z użyciem indeksu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O) była wyższa w grupie PLD niż w grupie patupilonu.

Wnioski: Pacjentki z nowotworem jajnika, u których dochodzi do progresji w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia leczenia opartego o związki platyny cechują się słabą prognozą. Patupilon, który nie jest w Polsce refundowany, należy do nowej klasy leków cytotoksycznych zaprezentowanych w 1996 r. – epotilonów, które są inhibitorami wrzeciona kariokinetycznego, hamującymi podobnie jak taksany depolimeryzację mikrotubul, przy czym charakteryzują się niską wrażliwością na mechanizmy oporności wielolekowej. Pomimo stwierdzonej w badaniu aktywności patupilonu zgodnej z oczekiwaniami opartymi o wyniki badań I i II fazy, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było całkowite przeżycie pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z antracykliną - doksorubicyną liposomalną pegylowaną, która często stosowana jest nie ze względu na lepszą skuteczność w porównaniu z komparatorami, lecz ze względu na lepszy profil toksyczności. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa PLD w porównaniu z patupilonem zawarto w rozdziale 6.1.2.2. *Bezpieczeństwo*.

Dostępne są również badania II fazy dotyczące stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w nowotworze jajowodu, ale ze względu na dostępność dowodów wyższego rzędu nie będą one tutaj szczegółowo prezentowane.

C84.1 - Choroba Sézary'ego

Dowody naukowe na efektywność kliniczną pegylowanej doksorubicyny liposomalnej stosowanej ściśle w chorobie Sézary'ego są ograniczone, co może być skutkiem stosunkowej rzadkości tej jednostki chorobowej oraz częstego jej łącznego traktowania z powszechniejszym ziarniniakiem grzybiastym, kwalifikowanym do kodu ICD-10 C84.0. Zidentyfikowano dwie publikacje (Quereux 2008 oraz Pulini 2007) opisujące badania prospektywne dotyczące efektywności klinicznej doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wśród pacjentów z zaawansowanym/nawracającym chłoniakiem T-komórkowym, w tym syndromem Sézary'ego.

Quereux 2008

W przypadku zaawansowanych chłoniaków skórnych T-komórkowych (ang. cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) o agresywnym przebiegu, do których należy choroba Sézary'ego, rokowanie staje się niekorzystne i wzrasta ryzyko wystąpienia oporności na leczenie. W stadiach zaawansowanych, większość rekomendacji zaleca: w pierwszej linii leczenie immunomodulujące jak interferon alfa oraz retinoidy lub reksinoidy, niskie dawki metotreksatu, radioterapię, a także fotoferezę pozaustrojową w przypadku syndromu Sézary'ego aby

uniknąć wysokiej podatności na infekcje. W drugiej linii rekomendowana jest bardziej agresywna terapia systemowa jak chemioterapia (cyklofosamid, cisplatyna, winkrystyna oraz etopozyd), która powoduje jednak wiele działań niepożądanych (zwłaszcza hematologicznych) i nie ma udowodnionego wpływu na poprawę przeżycia całkowitego. Spośród chemioterapeutyków, doksorubicyna konwencjonalna jest najczęściej stosowaną antracykliną w leczeniu zaawansowanych stadiów CTCL. Może ona wywoływać hematologiczne działania niepożądane i prowadzić do kardiomiopatii. Stąd wypracowana została pegylowana doksorubicyna liposomalna (PLD) o niższym maksymalnym stężeniu w osoczu, niższym klirensie, mniejszej objętości dystrybucji i dłuższym okresie półtrwania. Lepiej penetruje ona guz i pozostaje w nim na dłużej, co łagodzi toksyczne efekty leczenia, przy zachowaniu takiej samej lub zwiększonej skuteczności. Udowodniono niższą kardio- oraz nefrotoksyczność pegylowanej doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną w **mięśaku Kaposi'ego, raku piersi oraz raku jajnika**. Publikacja ma na celu potwierdzenie skuteczności PLD u pacjentów z **CTCL**. Wcześniej skuteczność PLD wykazano w małym badaniu obejmującym 6 pacjentów z CTCL (Wollina 2000), gdzie odpowiedź na leczenie stwierdzono w 83% przypadków (u 4 pacjentów całkowitą a u 1 częściową), przy niewielkiej liczbie zdarzeń niepożądanych (1 przypadek niemego niedokrwienia mięśnia sercowego, 1 infekcja górnych dróg oddechowych, 5 przypadków anemii, 3 przypadki limfopenii). Wyniki te potwierdzono następnie w badaniu wieloosrodkowym obejmującym 34 pacjentów z CTCL (Wollina 2003), w którym obiektywną odpowiedź na leczenie zanotowano u 88% pacjentów – u 44% odpowiedź całkowitą i u 44% odpowiedź częściową.

Badanie opisane w publikacji obejmowało 13 ośrodków dermatologicznych na terenie Francji. Uczestniczący pacjenci mieli pomiędzy 18 a 75 lat oraz stan sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 lub lepszy. Wymaganą diagnozą był histologicznie udowodniony skórny chłoniak T-komórkowy dwóch możliwych typów: 1) w postaci ziarniniaka grzybiastego (MF) lub **syndromu Sézary'ego (SS)** od stadium II do IV, jeśli chorzy przyjęli wcześniej co najmniej **2 linie leczenia**, w tym: stosowaną miejscowo karmustynę, iperyt azotowy, fototerapię, radioterapię, napromienianie całego ciała elektronami, interferon alfa, retinoidy, mono- lub polichemioterapię; 2) w postaci przekształconego ziarniniaka grzybiastego lub **syndromu Sézary'ego (SS)**, przy obecności dużych komórek CD30⁺ lub CD30⁻, gdy wymagana jest chemioterapia. Syndrom Sézary'ego definiowano za pośrednictwem triady: erytrodermia, limfadenopatia oraz obecność komórek Sézarego we krwi obwodowej. Głównymi kryteriami wykluczenia były: niestabilna choroba niedokrwienna serca, inny nowotwór złośliwy w historii chorego, czynna infekcja, wcześniejsze leczenie doksorubicyną w dawce skumulowanej przekraczającej 300 mg/m², wcześniejsze nieskuteczne leczenie doksorubicyną, przyjęcie więcej niż jednej linii chemioterapii przy obecności dużych komórek CD30⁺ lub CD30⁻, jednoczesna radioterapia, ciąża lub laktacja.

Interwencja: Caelyx podawano dożylnie w dawce 40 mg/m² raz na 4 tygodnie. Pacjenci otrzymali 8 cykli leczenia, chyba że progresja wystąpiła po pierwszych 2 cyklach leczenia lub po 4 cyklach stwierdzono odpowiedź całkowitą. Leczenie przerywano też przy stwierdzeniu ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki: Do badania zakwalifikowało się 25 pacjentów, 14 mężczyzn oraz 11 kobiet. Wiek wahał się od 32 do 77 lat (średnia: 64 lata). U 10 pacjentów występował nieprzekształcony ziarniniak grzybiasty, u **5 choroba Sézary'ego, u 5 histologicznie przekształcona choroba Sézary'ego**, a u kolejnych 5 przekształcony ziarniniak grzybiasty. Wcześniej chorzy przyjmowali: miejscową chemioterapię (karmustyna, iperyt azotowy), fototerapię, retinoidy, monochemioterapię (metotreksat, chlorambucil, cyklofosamid, etopozyd), interferon alfa, radioterapię, pozaustrojową fotoferezę, polichemioterapię (najczęściej skojarzenie cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i prednizonu).

Dwaj pacjenci przyjęli tylko 1 dawkę Caelyxu na skutek wystąpienia reakcji anafilaktoidalnej w czasie podania. Kolejnych dwóch pacjentów wyłączono z dalszego leczenia po 2 podaniach leku na skutek stwierdzenia progresji choroby. Jeden pacjent zmarł po 3 podaniach w wyniku ostrej niewydolności wątroby i nerek niezwiązanej ze stosowanym leczeniem. U jednego pacjenta leczenie wstrzymano po 4 podaniach ze względu na wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Następnie, dwóch pacjentów przyjęło 5 dawek, dwóch kolejnych 6 dawek oraz następnych dwóch 7 dawek. Pozostałych 13 pacjentów otrzymało zaplanowane 8 dawek leku.

Skuteczność kliniczna: Po zakończeniu leczenia odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 25 badanych (56%), w tym stwierdzono 5 (20%) odpowiedzi całkowitych (zanik wszystkich zmian chorobowych), z czego 3 potwierdzono histologicznie, oraz 9 (36%) odpowiedzi częściowych (spadek w liczbie lub wielkości zmian nowotworowych o 50% lub więcej). Dziewięciu pacjentów doświadczyło progresji choroby (wzrost liczby zmian o 25% lub więcej, a także nacieki do komórek sąsiadujących z 25% lub więcej pierwotnych ognisk chorobowych). Średni czas przeżycia wyniósł 43,7 miesiąca. **Spośród 10 pacjentów z syndromem Sézarego u 60% stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie: 1 odpowiedź całkowitą oraz 5 odpowiedzi częściowych.** Nie stwierdzono aby odpowiedź na leczenie zależała od wieku (p=0,23), płci

($p=0,90$), typu chłoniaka ($p=0,14$), przekształcenia histologicznego ($p=0,20$), stadium choroby ($p=0,33$) lub wcześniejszego stosowania chemioterapii ($p=0,88$).

Pośród 14 pacjentów, którzy doświadczyli obiektywnej odpowiedzi na leczenie, średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 5 miesięcy, a średni czas przeżycia całkowitego 45,8 miesiąca. Spośród 5 pacjentów, u których udało się uzyskać odpowiedź całkowitą na leczenie, u 3 wystąpił nawrót średnio po 358 dniach (60%). **Średni czas przeżycia bez progresji choroby dla podgrupy pacjentów z SS wyniósł 2 miesiące.**

Wnioski: Autorzy konkludują, że raportowane badanie prospektywne dowodzi skuteczności doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentów z CTCL. Wyniki są mniej optymistyczne niż wynikające z wcześniejszych publikacji, jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu uczestniczyli pacjenci z zaawansowaną chorobą, w tym w stadium przekształconym, często wcześniej już leczeni [**70% badanych z SS (n=7) przyjmowało już wcześniej chemioterapię**]. Ze względu na zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych w stosunku do wcześniejszych badań gdzie stosowano mniejszą dawkę leku (20 mg/m^2) zawsze należy rozważyć zasadność stosowania większej dawki PLD.

Pulini 2007

W prospektywnym badaniu **II fazy** uczestniczyło 19 pacjentów z zaawansowanym/nawracającym skórny chłoniakiem T-komórkowym, **w tych 3 pacjentów z chorobą Sézary'ego**. Badanie przeprowadzono pomiędzy majem 2002 a majem 2005 r., włączając pacjentów w wieku 18 lat i więcej ze stanem sprawności 0-1 w skali WHO-ECOG, przy czym w przypadku pacjentów w wieku 75 lat i więcej wymagano by stan sprawności wynosił 0 (sprawność prawidłowa, bez objawów choroby). Wykluczono m. in. pacjentów z innymi nowotworami, infekcjami, chorobami autoimmunologicznymi, zaburzeniami wątroby, serca, nerek bądź oddechowymi, chorych, którzy przyjęli wcześniej kumulacyjną dawkę antracyklin $>200 \text{ mg/m}^2$, przyjmujących radio- lub chemioterapię w przeciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, z zaburzeniami hematologicznymi.

Interwencja: Caelyx podawano co 4 tygodnie w dawce 20 mg/m^2 podczas trwającego godzinę wlewu dożylnego, poprzedzając podanie profilaktyką nudności i wymiotów.

Wyniki: Po podaniu średnio 6 dawek PLD (zakres 2-8), u 8/19 pacjentów stwierdzono odpowiedź całkowitą (42,1%), u 5 bardzo dobrą odpowiedź częściową (26,3%), a u 3 pacjentów odpowiedź częściową wg kryteriów Cheson 1999. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono zatem u 84,2% chorych (16/19). **Spośród 3 pacjentów z SS, u jednego stwierdzono odpowiedź całkowitą, pozostali nie odnieśli korzyści z leczenia. U jednego z pacjentów z SS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 podaniach PLD stwierdzono chorobę stabilną, u drugiego niewielką odpowiedź na leczenie (ang. minor response). Pacjenci ci nie odpowiadali również na leczenie z zastosowaniem fotoferezy pozaustrojowej, interferonu i fludarabiny (6 cykli), ale osiągnęli odpowiednio odpowiedź częściową po doustnym chlorambucylu oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową po doustnym beksarotenie.**

Na dzień zakończenia badania (wrzesień 2005), 12 pacjentów pozostawało żywych (6 z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub odpowiedzią częściową oraz 2 z odpowiedzią całkowitą), zmarło 7 chorych (2 z progresją choroby oraz 5 z przyczyn niezwiązanych z chorobą). Średni czas przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiły odpowiednio 34, 18 i 19 miesięcy. OS, EFS oraz PFS dla 46 miesiąca wynosiły odpowiednio 44%, 30% i 37%.

Wnioski: Pegylowana doksorubicyna liposomalna jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną u chorych z zaawansowanymi/nawracającymi chłoniakami skórnymi z komórek T. W badaniu zaobserwowano zbliżony odsetek odpowiedzi całkowitych i częściowych w stosunku do wcześniejszych publikacji, ale dłuższy OS i EFS i to pomimo uczestnictwa w badaniu znacznego odsetka chorych z chorobą zaawansowaną w III i IV stadium.

W tabeli poniżej zawarto opis skal i kwestionariuszy, do których odwoływały się badania opisane w analizie klinicznej.

Tabela 19. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza					
Cheson 1999	Kategoria odpowiedzi	Badanie przedmiotowe	Węzły chłonne	Masa węzłowa	Szpic kostny	Zgodnie z kryteriami IWRC odpowiedź całkowitą rozpoznaje się przy łącznym spełnianiu następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> całkowity zanik wszystkich wykrywalnych klinicznie i radiograficznie oznak choroby, zanik wszystkich objawów związanych z chorobą, jeśli były one obecne przed terapią oraz normalizacja nieprawidłowości parametrów biochemicznych (np. stężenia dehydrogenazy mleczanowej); wszystkie węzły chłonne oraz masy węzłowe o wielkości w normie (tj. $\leq 1,5$ cm średnicy w najszerszym miejscu dla węzłów, które przed terapią miały średnicę $> 1,5$ cm lub ≤ 1 cm dla węzłów, które przed terapią miały średnicę $1,1 - 1,5$ cm lub zmniejszenie wymiarów o co najmniej 75% sumy średnic w najszerszych miejscach) śledziona o zmniejszonym wymiarze, niewyczuwalna palpacyjnie brak zajęcia szpiku kostnego wykazany w powtórzonej aspiracji i biopsji szpiku.
	CR	W normie	W normie	W normie	W normie	
	CRu	W normie	W normie	W normie	Nieokreślony	
		W normie	W normie	Zmniejsze nie zmian o $> 75\%$	W normie lub nieokreślony	
	PR	W normie	W normie	W normie	Pozytywny	
		W normie	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Zmniejsze nie zmian o $\geq 50\%$	Nieistotne	
	Zmniejszenie zmian w wątrobie / śledzionie	Zmniejszenie zmian o $\geq 50\%$	Zmniejsze nie zmian o $\geq 50\%$	Nieistotne		
Nawrót / progresja	Powiększenie zmian w wątrobie / śledzionie; nowe zmiany	Nowe lub powiększone zmiany	Nowe lub powiększone zmiany	Wznowienie		
FACT-O	Kwestionariusz pomiaru jakości życia osób z nowotworem jajnika składający się z pięciu podskal (physical well-being, social/family well-being, emotional well-being, functional well-being, additional concerns).					
Skala ECOG/WHO	Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to zgon.					
	Stopień	Opis				
	0	Bezobjawowy. Pełna aktywność				
	1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę				
	2	Objawowy, $< 50\%$ czasu przebywa w łóżku				
	3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, $> 50\%$ czasu przebywa w łóżku				
4	Przebywa cały czas w łóżku					
5	Zgon					
Skala sprawności Karnofsky'ego	Stopień	Opis				

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
	sprawności	
	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
	80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
	0	Zgon

6.1.2.2. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Caelyx

Do bardzo częstych działań niepożądanych stopnia 3/4 związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Caelyx, w poszczególnych wskazaniach zarejestrowanych, należą:

- w raku piersi: PPE;
- w raku jajnika: neutropenia, PPE;
- w szpiczaku mnogim: neutropenia, małopłytkowość;
- w mięsaku Kaposi'ego: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, nudności.

Zgodnie z ChPL, „u 100 spośród 929 pacjentów (10,8%) z guzami litymi opisano zgodnie z systemem Costart **reakcje związane z wlewem w czasie leczenia produktem Caelyx:**

reakcje nadwrażliwości, reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pokrzywkę, ból pleców, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączkę, nadciśnienie, częstoskurcz, niestrawność, nudności, zawroty głowy, zaburzenia oddychania, zapalenie gardła, wysypkę, świąd, potliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i interakcje z innymi lekami. Zaprzestanie leczenia było konieczne rzadko, u 2% pacjentów. Podobną ilość przypadków reakcji związanych z wlewem (12,4%) i przypadków zaprzestania leczenia (1,5%) obserwowano u pacjentek z rakiem piersi. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących produkt Caelyx w leczeniu skojarzonym z bortezomibem, częstość występowania reakcji w miejscu podania infuzji wynosiła 3%. (...) Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia produktem Caelyx.

U pacjentów leczonych produktem Caelyx zgłaszano występowanie zaburzeń czynności szpiku prowadzących do niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii i rzadko gorączki w przebiegu neutropenii. Zapalenie jamy ustnej obserwowano u pacjentów otrzymujących ciągle wlew konwencjonalnej postaci chlorowodoru doksorubicyny. Także podczas leczenia produktem Caelyx występowało ono często. Nie przeszkadzało to w ukończeniu leczenia i zwykle nie wymagało dostosowania dawkowania, o ile zapalenie jamy ustnej nie utrudniało przyjmowania posiłków. W takim przypadku przerwa między dawkami może być wydłużona o 1 - 2 tygodnie, lub możliwe jest zmniejszenie dawki.

Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki $>450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS otrzymujących skumulowane dawki produktu Caelyx większe niż $460 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka produktu Caelyx u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego w przebiegu AIDS wynosi $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 2 - 3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoksyczność stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów ($> 400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia produktem Caelyx przez 40 do 60 tygodni. Wykonano także biopsję serca u 8 pacjentów z guzami litymi po skumulowanych dawkach antracyklin od $509 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $1680 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Według skali Billingham'a kardiotoksyczność wyniosła od 0 do 1,5 stopnia, co odpowiada brakowi lub łagodnej kardiotoksyczności. W podstawowym badaniu III fazy wobec doksorubicyny, 58 spośród 509 (11,4%) losowo przydzielonych pacjentów (10 leczonych produktem Caelyx w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 4 tygodnie wobec 48 leczonych doksorubicyną w dawce $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie) spełniło zdefiniowane w protokole badania kryteria kardiotoksyczności w czasie leczenia i (lub) w okresie obserwacji. Kardiotoksyczność zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowej wartości spoczynkowej frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF) o 20 punktów lub więcej, jeśli była w granicach normy, lub jej zmniejszenie o 10 punktów lub więcej jeśli była poniżej normy. Żaden z 10 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx, który spełnił kryterium kardiotoksyczności LVEF, nie miał objawów zastoinowej niewydolności serca (ang. CHF). Natomiast u 10 spośród 48 pacjentów otrzymujących doksorubicynę, którzy spełnili kryterium kardiotoksyczności LVEF, rozwinęły się także objawy CHF. U pacjentów z guzami litymi, włączając podgrupę pacjentek z rakiem piersi i rakiem jajnika, leczonych dawką $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na cykl ze skumulowaną dawką antracyklin w ciągu życia do $1532 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, częstość klinicznie istotnych zaburzeń czynności serca była mała. Spośród 418 pacjentów otrzymujących produkt Caelyx w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na cykl, mających zmierzoną wyjściową wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz co najmniej jeden kontrolny pomiar za pomocą arteriografii metodą wielobramkową (MUGA scan), 88 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę antracykliny $>400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$; dawka taka przy konwencjonalnej postaci doksorubicyny była związana z podwyższonym ryzykiem kardiotoksyczności. Jedynie u 13 spośród 88 pacjentów (15%) obserwowano co najmniej jedną klinicznie istotną zmianę w LVEF, zdefiniowaną jako wartość LVEF poniżej 45% lub zmniejszenie wartości wyjściowej o co najmniej

20%. Ponadto 1 pacjent (który otrzymał dawkę skumulowaną 944 mg/m² pc.) przerwał badanie ze względu na objawy kliniczne zastoinowej niewydolności serca.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną obserwowano wtórne ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną. Pomimo że miejscowe zmiany martwicze powstałe w wyniku wynacznienia obserwowano bardzo rzadko, produkt Caelyx jest uważany za środek drażniący. Badania na zwierzętach wskazują, że podanie chlorowodoru doksorubicyny w formie liposomalnej zmniejsza ryzyko uszkodzeń wynikających z wynacznienia. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów wynacznienia (np. piekący ból, rumień) należy natychmiast przerwać wlew i podać resztę leku do innej żyły. W celu złagodzenia reakcji miejscowych pomocny może być okład z lodu położony w miejscu wynacznienia na około 30 minut. Produktu Caelyx nie wolno podawać drogą domięśniową lub podskórną. Ponowne wystąpienie zmian skórnych spowodowanych wcześniejszą radioterapią występowało rzadko w czasie leczenia produktem Caelyx.”

W trakcie przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedną metaanalizę badań dotyczących porównania liposomalnych form antracyklin z ich konwencjonalnymi postaciami – **Rafiyath 2012**, stosowanych w terapiach nowotworowych, bez względu na stopień zaawansowania choroby oraz fakt i rodzaj wcześniejszego leczenia. Analiza miała na celu ocenę zdarzeń niepożądanych oraz oszacowanie relatywnego profilu bezpieczeństwa liposomalnych i konwencjonalnych postaci antracyklin.

Metodyka: W celu zidentyfikowania badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do metaanalizy, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dowodów naukowych w głównych elektronicznych bazach informacji medycznej (w tym Embase, PubMed, Ovid, Cochrane Library). Do przeglądu kwalifikowano wyłącznie randomizowane badania kliniczne, porównujące efektywność liposomalnych form doksorubicyny z konwencjonalnymi antracyklinami, stosowanymi wśród pacjentów z dowolnym rodzajem zdiagnozowanego nowotworu. Z przeglądu wyłączone wszystkie nierandomizowane badania oraz badania randomizowane, w których porównywano dwa różne rodzaje antracyklin, ale żadna z nich nie była postacią liposomalną. Jako pierwszorządowe punkty końcowe przyjęto kardiotoxycywność z odrębnie ocenianą CHF oraz LVEF. Ponadto analizowano toksycywność hematologiczną (anemię, leukopenię, neutropenię, trombocytopenię), PPE oraz wymioty i nudności.

Wyniki: Na podstawie przeglądu do metaanalizy włączono 9 RCT, poddających badaniu łącznie 2220 pacjentów, w tym 1112 pacjentów leczonych liposomalnymi postaciami antracyklin oraz 1108 leczonych konwencjonalnymi antracyklinami. W pierwszej grupie znajdowało się 666 chorych przyjmujących PLD, 116 przyjmujących NPLD oraz 330 leczonych liposomalną daunorubicyną (LD), natomiast w drugiej, 1028 było poddawanych terapii konwencjonalną doksorubicyną. Włączone do metaanalizy badania dotyczą nowotworu piersi (4 badania), szpiczaka mnogiego (2 badania), mięsaków tkanek miękkich związanych z przebiegiem AIDS (2 badania) oraz przerzutowych mięsaków tkanek miękkich (1 badanie).

Kardiotoxycywność: Spośród ośmiu badań dostarczających dane dotyczące kardiotoxycywności, 5 wykazało nadrzędność pegylowanych form antracyklin nad konwencjonalnymi. Ostateczny wynik metaanalizy wykazał iloraz szans wystąpienia CHF o 66% niższy w grupie badanej w stosunku do kontrolnej na korzyść liposomalnych form: **OR: 0,34 (95% CI: 0,24 – 0,47)**. Wynik osiągnął poziom istotności statystycznej.

Erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa: Skumulowane wyniki pochodzące ze wszystkich uwzględniających występowanie PPE prób klinicznych porównujących liposomalne antracykliny (w tym 5 z pegylowanymi oraz 4 z niepegylowanymi formami) z konwencjonalnymi świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia tego punktu końcowego, gdzie OR: 1,08 (95% CI: 0,11 – 10,30). **Wyniki wyodrębnione dla badań uwzględniających tylko pegylowane liposomalne formy antracyklin wykazały jednak częstsze występowanie PPE w tej grupie względem konwencjonalnych postaci antracyklin.**

Alopecja: Częstość występowania alopecji okazała się być spójna między pięcioma z analizowanych badań, w których porównywano PLD z DXR, w których wykazano **istotnie mniejszą szansę występowania alopecji w grupie PLD względem grupy DXR**. Pozostałe trzy próby (NPLD vs. DXR) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w występowaniu alopecji. Skumulowany wskaźnik OR wyniósł **0,25 (95% CI: 0,10 – 0,62)**.

Neutropenia: Wyniki przedstawiono zbiorczo dla wszystkich stopni nasilenia neutropenii. Osiem z dziewięciu badań świadczy na korzyść liposomalnej doksorubicyny względem szansy wystąpienia neutropenii, podczas gdy jedno badanie wykazuje podobną toksycywność w obydwu ramionach. Skumulowany iloraz szans przyjął wartość **OR: 0,62 (95% CI: 0,45 – 0,85)**.

Gorączka neutropeniczna: Wyniki pięciu z analizowanych prób świadczyły o korzystniejszym profilu nieliposomalnych formułacji doksorubicyny względem występowania tego punktu końcowego, natomiast

pozostałe cztery badania wykazały większe korzyści z zastosowania liposomalnych form antracyklin. Skumulowany wynik OR: 0,89 (95% CI: 0,55 – 1,44) stawia oba typy interwencji na podobnym poziomie względem występowania gorączki neutropenicznej. Nie stwierdzono zatem różnic istotnych statystycznie.

Wnioski: Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej świadczy na ich korzyść, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej przedstawiono poniżej.

C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

W badaniu **Judson 2001** najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby, a tylko 5 (10%) pacjentów z grupy PLD i 6 (13%) z grupy DXR przerwało terapię ze względu na toksyczność.

Zarejestrowano znaczące różnice w zdarzeniach niepożądanych między badanymi grupami. DXR powodowała więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych, mielosupresji i gorączki neutropenicznej, w tej grupie odnotowano też bardziej dotkliwe przypadki alopecji. W grupie PLD zauważono natomiast znacznie więcej zdarzeń w postaci erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

III stopnia:

- PLD: leukopenia (2%), neutropenia (4%), zaburzenia poziomu hemoglobiny (4%), zapalenie jamy ustnej (4%), anoreksja (2%), infekcje (4%), gorączka neutropeniczna (2%), alopecia (2%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (18%), inne skórne zdarzenia niepożądane (6%), kaszel (4%), skrócony oddech (2%), inne zdarzenia płucne (2%), letarg (6%), inne zdarzenia grypopodobne (2%);
- DXR: leukopenia (47%), neutropenia (4%), trombocytopenia (2%), zaburzenia poziomu hemoglobiny (5%), mdłości (2%), wymioty (2%), biegunka (2%), zapalenie jamy ustnej (5%), anoreksja (5%), infekcje (7%), gorączka neutropeniczna (16%), alopecia (21%), skrócony oddech (2%), inne zdarzenia płucne (2%), letarg (2%);

IV stopnia:

- PLD: neutropenia (2%), zaburzenia poziomu hemoglobiny (6%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (2%), płytki oddech (2%), inne zdarzenia płucne (2%);
- DXR: leukopenia (12%), neutropenia (47%), inne zdarzenia płucne (2%).

W badaniu **Poveda 2005** zarejestrowano następujące działania niepożądane:

- III stopnia: mdłości (4%), wymioty (8%), zapalenie jamy ustnej (31%), astenia (19%), anoreksja (15%), świąd (4%), zaburzenia skórne – łuszczyca lub rumień świerzbiączkowy (19%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (12%), alopecia (5%);
- IV stopnia: zapalenie jamy ustnej (4%), astenia (11%), anoreksja (8%), infekcja (4%), zaburzenia skórne – łuszczyca lub rumień świerzbiączkowy (4%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (19%).

Trzech spośród pięciu pacjentów ze stwierdzoną PPE 3. stopnia musiało zostać wykluczonych z badania. Leczenia zaprzestano również w przypadku pacjenta z zapaleniem jamy ustnej 2. stopnia, które nabrało charakteru przewlekłego.

Profil toksyczności PLD w próbie klinicznej **Chidiac 2000** oceniano dla wszystkich poddanych badaniu pacjentów (15). Najczęściej obserwowano hematologiczną toksyczność w postaci leukopenii i neutropenii. Spośród niehematologicznych zdarzeń, najczęstszymi z rejestrowanych były zdarzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie u 11 na 15 pacjentów we wszystkich stopniach nasilenia), gorączka/zmęczenie, ostre zdarzenia skórne oraz ostra hiperglikemia.

Zarejestrowano następujące zdarzenia niepożądane:

- III stopnia: anemia (7%), leukopenia (20%), neutropenia (13%), podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej (7%), zakrzepica żył głębokich (1%), splątanie (7%), zapalenie jamy ustnej/śluzówek (13%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (7%), hiperglikemia (7%);
- IV stopnia: neutropenia (7%).

Autorzy publikacji przyjęli dodatkowe kryterium oceny skórnych zdarzeń niepożądanych w postaci wieku pacjentów. Zauważono, że zdarzenia tego typu w ciężkim stopniu występowały jedynie u pacjentów powyżej 65. r.ż., natomiast umiarkowane odnotowywano u pacjentów >50 r.ż. Wszyscy pacjenci, u których nie wystąpiły żadne skórne zdarzenia niepożądane byli poniżej 50 r.ż.

W badaniu **Garcia 1998** najcięższymi epizodami związanymi z toksycznością terapii jakie zaobserwowano były zdarzenia 3. stopnia. Najczęstszymi zdarzeniami ogółem były zapalenie śluzówek oraz reakcje skórne.

Podczas próby odnotowano następujące zdarzenia III stopnia: neutropenia (12%), zapalenie jamy ustnej (6%), reakcje skórne (6%), nudności/wymioty (6%).

C57.0 - Nowotwór złośliwy trąbki Fallopie

Na podstawie badania III fazy **Colombo 2012** stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem PLD są: zapalenie jamy ustnej (43,0%), zespół ręka-stopa (41,8%) oraz neutropenia (21,8%), które w grupie patupilonu zaobserwowano odpowiednio u 9,0%, 1,2% oraz 8,2% pacjentów. W grupie patupilonu często występowały biegunka (85,3%) oraz neuropatia obwodowa (39,3%), które w grupie PLD wystąpiły odpowiednio u 17,1% oraz 16,1% pacjentów. Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w obu porównywanych grupach były: nudności (63,2% w grupie patupilonu oraz 46% w grupie PLD), zmęczenie (55,7% vs. 46,5%) oraz wymioty (46,3% vs. 32,0%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 181 (45,0%) pacjentów w grupie patupilonu oraz 150 pacjentów (36,7%) w grupie PLD. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie patupilonu były: biegunka (17,9%), wymioty (11,7%), nudności (9,2%), ból brzucha (6,7%), odwodnienie (6,2%) oraz niedrożność jelit (5,0%), natomiast w grupie PLD wymioty (8,3%), ból brzucha (6,8%) oraz nudności (6,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 28 pacjentów (7,0%) w grupie patupilonu oraz 24 pacjentów (5,9%) w grupie PLD.

C84.1 - Choroba Sézary'ego

W badaniu II fazy **Quereux 2008** do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: anemia (36%, n=9), astenia (20%, n=5), mdłości i wymioty (20%, n=5), zespół ręka-stopa (12%, n=3), neutropenia (12%, n=3) oraz ból brzucha (12%, n=3). Stwierdzono 2 zdarzenia niepożądane stopnia 4 – były to hipertermia oraz hemofagocytoza stwierdzone u tego samego pacjenta. U dwóch pacjentów stwierdzono kardiologiczne zdarzenia niepożądane: blok przedsionkowo-komorowy (stopień 3) oraz spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do poniżej 50% (stopień 2). Dwóch pacjentów doznało poważnych infekcji.

Natomiast w badaniu **Pulini 2007** zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów (26%), ale zdarzenia 3 i 4 stopnia wystąpiły tylko u 2 pacjentów (11%). Konieczność przerwania leczenia po 2 cyklach terapii zaszła u jednego pacjenta z odpowiedzią częściową (zawieszenie za zgodą pacjenta) i u jednego pacjenta z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie (ze względu na zespół przesiąkania włósniczek 3 stopnia). Toksyczność hematologiczna była łagodna – stwierdzono tylko jeden przypadek neutropenii > 2 stopnia. Nie stwierdzono oportunistycznych infekcji.

6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);

we wskazaniach: nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (C49), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy trąbki Fallopie (C57.0), choroba Sezary'ego (C84.1).

- Food and Drug Administration (FDA);
- European Medicine Agency (EMA);
- La Revue Prescrire (angielskojęzyczną).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej na ww. stronach.

Komunikat bezpieczeństwa dotyczący naruszenia zasad dobrej praktyki produkcyjnej w miejscu wytwarzania leku (Ben Venue Laboratories) opisano w rozdziale 2.3.1.1. *Zagadnienia rejestracyjne*.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], odnośnie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej „(...) 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. Proponuje finansowanie stosowania liposomalnej doksorubicyny ze środków publicznych jedynie w 2 bardzo rzadkich wskazaniach MTM, gdzie istnieją wskazania do leczenia systemowego: uogólnionego mięsaka Kaposi'ego i nieresekcyjnej, odpornej na leczenie fibromatozy (desmoid type).”

W przypadku rozpoznania C57.0, „zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika”. Prof. dr hab. W. Sawicki uważa, że „zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej u pacjentek z rakiem jajowodu w przypadku nawrotu choroby powinno być finansowane ze środków publicznych”.

W toku prac nad niniejszym raportem nie uzyskano żadnej opinii eksperckiej w temacie zasadności dalszego finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej ze środków publicznych we wskazaniu C84.1 – choroba Sézary'ego.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

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

C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone,

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy,

C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie,

C84.1 – choroba Sézary'ego.

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

W piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego, ograniczonego do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych 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 w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Problem zdrowotny

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony

ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (męsaki 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. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

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.

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopa

Pierwotny rak jajowodu (trąbki Fallopa, rurki Fallopa) to najrzadszy nowotwór żeńskich narządów płciowych. Brak charakterystycznych objawów oraz sporadyczne występowanie sprawiają, że najczęściej nie bierze się go pod uwagę w różnicowaniu dolegliwości z zakresu miednicy mniejszej. Jest on najrzadziej diagnozowanym nowotworem złośliwym spośród wszystkich nowotworów układu rozrodczego u kobiet. Częstość występowania szacuje się na 0,18 – 1,8% wszystkich nowotworów narządu rodno, z tego 10 – 26% guzów jest umiejscowionych obustronnie. Średni wiek w momencie rozpoznania raka jajowodu wynosi 55-60 lat.

Leczenie oparte jest na protokołach stosowanych w guzach jajnika. Podstawą jest leczenie operacyjne. W przypadku znacznego zaawansowania choroby należy dążyć do zmniejszenia masy guza (cytoredukcji). W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię z użyciem pochodnych platyny oraz radioterapię.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary'ego

Choroba Sézary'ego (zespół Sézary'ego, ang. *Sézary syndrome* – SS) to jeden z najczęstszych, obok ziarniniaka grzybiastego MF, nowotworów z niejednorodnej grupy chłoniaków skóry T-komórkowych (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) – heterogennej grupy złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych, wywodzących się z komórek T i NK. Zespół Sézary'ego oraz ziarniniak grzybiasty stanowią łącznie 70–75% wszystkich CTCL, natomiast zapadalność roczną na wszystkie typy CTCL ocenia się na 6/1 mln populacji.

SS charakteryzuje się erytrodermią, uogólnioną limfadenopatią oraz obecnością komórek Sézary'ego we krwi obwodowej, węzłach chłonnych i skórze. Jest to przewlekła i obejmująca całe ciało choroba, dlatego najczęściej zalecane jest leczenie systemowe, w tym chemioterapia doustna lub dożylna.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, opinie ekspertów klinicznych oraz dane dotyczące finansowania chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniami zaklasyfikowanymi do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1. W tych wskazaniach zarejestrowanych i finansowanych jest wiele leków wchodzących w skład standardowej chemioterapii, m.in. konwencjonalna doksorubicyna i ifosfamid stosowane rutynowo w MTM, a także paklitaksel i karboplatyna (najczęściej rekomendowane w leczeniu nowotworu jajowodu) oraz metotreksat, beksaroten oraz alemtuzumab (jako leczenie w rozpoznaniu C84.1).

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych PubMed, Embase oraz Cochrane Library, opartego na strategiach zamieszczonych w załącznikach do raportu, nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z ocenianą tematyką. W związku z brakiem najwyższej jakości dowodów, analizę efektywności klinicznej oparto na zidentyfikowanych próbach klinicznych o możliwie najwyższej jakości, tj. na badaniach III fazy oraz ewentualnie fazy II.

ICD-10: C49 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony**ICD-10: C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy**

Do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej pegylowanej stosowanej we wskazaniach C49 oraz C49.5 wykorzystano cztery badania:

- Judson 2001 – randomizowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, porównujące liposomalną doksorubicynę pegylowaną z doksorubicyną konwencjonalną;
- Poveda 2005 – jednoramienne pilotowe badanie kliniczne II fazy;
- Chidiac 2000 – jednoramienne badanie kliniczne II fazy;
- Garcia 1998 – jednoramienne, pilotowe badanie kliniczne II fazy.

Należy podkreślić, że w przypadku rozpoznania typu nowotworu „inne” czy „nieokreślone” nie można spodziewać się dostępności danych wysokiej jakości ponieważ dostępne dowody naukowe z zasady odnoszą się do dobrze zdefiniowanych wskazań.

W badaniu **Judson 2001**, badającym łącznie 95 pacjentów z zaawansowanymi lub przerzutowymi MTM, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie okazał się być porównywalny w obydwu badanych grupach i wyniósł odpowiednio 10% dla grupy PLD (N=50) oraz 9% dla grupy DXR (N=44). W obydwu ramionach odnotowano po jednym przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej (2% w obydwu grupach). Częściową odpowiedź uzyskano u 8% pacjentów z grupy PLD i u 7% z grupy DXR. Brak zmian obserwowano u 32% pacjentów z ramienia PLD oraz u 40% pacjentów leczonych DXR. Progresja choroby wystąpiła u 48% chorych z grupy PLD oraz u 44% z grupy DXR. Średni czas do progresji choroby w grupie PLD wyniósł 65 dni, natomiast w grupie komparatora 82 dni. Czas przeżycia całkowitego wyniósł natomiast odpowiednio dla PLD i DXR 320 i 246 dni. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie zauważono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu **Poveda 2005** wzięło udział 28 pacjentów po uprzednim leczeniu jednym schematem chemioterapii, w tym 22 pacjentów leczonych wcześniej za pomocą DXR. Wśród poddawanych leczeniu pacjentów uzyskano wskaźnik odpowiedzi na leczenie 7,4% (95% CI: 0-17%). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 3 i po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 48 i 22% dla całej próby, 40 i 40% dla pacjentów nieeksponowanych wcześniej na DXR oraz 45 i 18% wśród pacjentów leczonych wcześniej DXR. Średnia długość trwania choroby stabilnej wyniosła 4,7 miesiąca (zakres: 2,7 – 12). Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 osiągnęły wystarczający poziom wiarygodności, by stwierdzić, że rozpoczęcie terapii nie powodowało pogorszenia jakości życia. PLD została uznana za opcję terapeutyczną tylko dla pacjentów nieleczonych wcześniej schematami opartymi na DXR.

W badaniu **Chidiac 2000**, wśród 15 obserwowanych pacjentów nie zarejestrowano żadnego przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Średni czas do progresji choroby wyniósł 1,9 mies., natomiast szacowany czas całkowitego przeżycia wyniósł 12,3 mies. Ze względu na niekorzystne wyniki uzyskane w próbie nie rozszerzano badanej populacji. Uznano, że mimo dobrej tolerancji PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM, nie ma ona klinicznie uzasadnionego zastosowania terapeutycznego w tym wskazaniu.

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu **Garcia 1998** zaprezentowano dla 13 pacjentów (całkowita liczba włączonych do badania pacjentów to 16 osób), spośród których żaden nie uzyskał całkowitej bądź częściowej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Najlepszym wynikiem była choroba stabilna stwierdzona u 25% pacjentów, trwająca od 2 do 4 miesięcy. Wycofanie się z badania następowało u większości pacjentów z powodu progresji choroby (13 pacjentów), ze względu na zły stan kliniczny (1 pacjent) oraz możliwość zmiany schematu leczenia (1 pacjent).

ICD-10: C57.0 – nowotwór złośliwy – trąbka Fallopie

Zgodnie z wszystkimi odnalezionymi **rekomendacjami klinicznymi** (australijskimi: GMCT 2009 i AHS 2013, kanadyjską CCO 2013 oraz amerykańską NCCN 2013) w przedmiotowym wskazaniu zalecane są takie same schematy leczenia jak w przypadku nowotworu jajnika oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Podaje się, że wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podejście takie jest zbieżne ze stanowiskiem **eksperta klinicznego** – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej Prof. dr hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego – który podał, że „zalecenia dotyczące chemioterapii raka jajowodu są takie same jak w przypadkach raka jajnika”. Mając powyższe na względzie można uznać, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozważanym wskazaniu jest uzasadnione w takim samym stopniu jak jej stosowanie **we wskazaniu zarejestrowanym**, tj. „w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem.”

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **randomizowane badanie kliniczne III fazy (Colombo 2012, N=829)**, porównujące patupilon z pegylowaną doksorubicyną liposomalną u pacjentek opornych lub nieodpowiadających na leczenie związkami platyny chorych na nabłonkowy nowotwór jajnika, **pierwotny nowotwór jajowodu** lub pierwotny nowotwór otrzewnej. W okresie obserwacji wynoszącym 27 miesięcy, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego tj. przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy grupą patupilonu a grupą PLD (HR=0,93, 95% CI 0,79-1,09; p=0,195). Średnie przeżycie całkowite wynosiło 13,2 miesiąca w grupie patupilonu oraz 12,7 miesiąca w grupie PLD, a odsetki jednorocznych przeżyć odpowiednio 53,8% oraz 52,0%. Zgodnie z analizą post hoc średni czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie statystycznie w podgrupie pacjentów z **nowotworem jajowodu** (13,5 miesiąca w grupie patupilonu oraz 20,6 miesiąca w grupie PLD). Średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosił 3,7 miesiąca w obu porównywanych grupach (HR=1,05, 95% CI 0,89-1,24). Przy ocenie przeprowadzonej przez lokalnego badacza PFS pozostał niezmienny w grupie

patupilonu natomiast obniżył się do 3,2 miesiąca w grupie PLD (HR=0,99, 95% CI 0,84-1,16). **Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie niższy w grupie PLD (7,9% vs. 15,5%, OR=2,111; 95% CI 1,356-3,285).** Wszystkie stwierdzone odpowiedzi na leczenie były odpowiedziami częściowymi i trwały średnio 6,3 miesiąca w grupie patupilonu oraz 7,2 miesiąca w grupie PLD. Jakość życia mierzona z użyciem indeksu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O) była wyższa w grupie PLD niż w grupie patupilonu.

ICD-10: C84.1 – choroba Sézary'ego

Dowody naukowe na efektywność kliniczną pegylowanej doksorubicyny liposomalnej stosowanej ściśle w chorobie Sézary'ego są ograniczone, co może być skutkiem stosunkowej rzadkości tej jednostki chorobowej oraz częstego jej łącznego traktowania z powszechniejszym ziarniniakiem grzybiastym, kwalifikowanym do kodu ICD-10 C84.0. Zidentyfikowano dwie publikacje (Quereux 2008 oraz Pulini 2007) opisujące badania prospektywne dotyczące efektywności klinicznej doksorubicyny liposomalnej pegylowanej wśród pacjentów z zaawansowanym/nawracającym chłoniakiem T-komórkowym, w tym syndromem Sézary'ego.

W badaniu Quereux 2008 u 10 pacjentów występował nieprzekształcony ziarniniak grzybiasty, **u 5 choroba Sézary'ego, u 5 histologicznie przekształcona choroba Sézary'ego**, a u kolejnych 5 przekształcony ziarniniak grzybiasty. Wcześniej chorzy przyjmowali: miejscową chemioterapię (karmustyna, iperyt azotowy), fototerapię, retinoidy, monochemioterapię (metotreksat, chlorambucil, cyklofosfamid, etopozyd), interferon alfa, radioterapię, pozaustrojową fotoferezę, polichemioterapię (najczęściej skojarzenie cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny i prednizonu). Po zakończeniu leczenia odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 25 badanych (56%), w tym stwierdzono 5 (20%) odpowiedzi całkowitych, z czego 3 potwierdzono histologicznie, oraz 9 (36%) odpowiedzi częściowych. Dziewięciu pacjentów doświadczyło progresji choroby. Średni czas przeżycia wyniósł 43,7 miesiąca. **Spośród 10 pacjentów z syndromem Sézarego u 60% stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie: 1 odpowiedź całkowitą oraz 5 odpowiedzi częściowych.** Nie stwierdzono aby odpowiedź na leczenie zależała od wieku (p=0,23), płci (p=0,90), typu chłoniaka (p=0,14), przekształcenia histologicznego (p=0,20), stadium choroby (p=0,33) lub wcześniejszego stosowania chemioterapii (p=0,88).

Pośród 14 pacjentów, którzy doświadczyli obiektywnej odpowiedzi na leczenie, średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 5 miesięcy, a średni czas przeżycia całkowitego 45,8 miesiąca. Spośród 5 pacjentów, u których udało się uzyskać odpowiedź całkowitą na leczenie, u 3 wystąpił nawrót średnio po 358 dniach (60%). **Średni czas przeżycia bez progresji choroby dla podgrupy pacjentów z SS wyniósł 2 miesiące.**

Z kolei w prospektywnym badaniu II fazy Pulini 2007 uczestniczyło 19 pacjentów z zaawansowanym/nawracającym skórny chłoniakiem T-komórkowym, **w tych 3 pacjentów z chorobą Sézary'ego.** Po podaniu średnio 6 dawek PLD (zakres 2-8), u 8/19 pacjentów stwierdzono odpowiedź całkowitą (42,1%), u 5 bardzo dobrą odpowiedź częściową (26,3%), a u 3 pacjentów odpowiedź częściową wg kryteriów Cheson 1999. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono zatem u 84,2% chorych (16/19). Spośród **3 pacjentów z SS**, u jednego stwierdzono odpowiedź całkowitą, pozostali nie odnieśli korzyści z leczenia. U jednego z pacjentów z SS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 podaniach PLD stwierdzono chorobę stabilną, u drugiego niewielką odpowiedź na leczenie (ang. minor response). Pacjenci ci nie odpowiadali również na leczenie z zastosowaniem fotoferezy pozaustrojowej, interferonu i fludarabiny (6 cykli), ale osiągnęli odpowiednio odpowiedź częściową po doustnym chlorambucylu oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową po doustnym beksarotenie.

Na dzień zakończenia badania, 12 pacjentów pozostawało żywych (6 z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub odpowiedzią częściową oraz 2 z odpowiedzią całkowitą), zmarło 7 chorych (2 z progresją choroby oraz 5 z przyczyn niezwiązanych z chorobą). Średni czas przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynosiły odpowiednio 34, 18 i 19 miesięcy. OS, EFS oraz PFS dla 46 miesiąca wynosiły odpowiednio 44%, 30% i 37%.

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo częstych działań niepożądanych stopnia 3/4 związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Caelyx, w poszczególnych wskazaniach zarejestrowanych wg Charakterystyki Produktu Leczniczego, należą:

- w raku piersi: PPE;
- w raku jajnika: neutropenia, PPE;
- w szpiczaku mnogim: neutropenia, małopłytkowość;

- w mięsaku Kaposi'ego: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, nudności.

Przegląd systematyczny z metaanalizą **Rafiyath 2012**, porównujący profil bezpieczeństwa liposomalnej dokсорubicyny z konwencjonalnymi antracyklinami sugeruje, że pegyłowana dokсорubicyna liposomalna, na równi z dokсорubicyną liposomalną niepegyłowaną, charakteryzują się lepszym profilem toksyczności niż konwencjonalne formy. Zauważalny jest korzystniejszy profil kardiotoxyczności oraz rzadsze występowanie mielosupresji, alopecji, mdłości i wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej świadczy na ich korzyść, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami.

Profil bezpieczeństwa stosowania dokсорubicyny liposomalnej pegyłowanej we wskazaniu mięsaki tkanek miękkich określono na podstawie danych uzyskanych z czterech badań klinicznych, poddających próbie łączną liczbę 150 pacjentów. **Najczęściej odnotowywane zdarzenia niepożądane** to: reakcje skórne, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, anoreksja, zapalenie jamy ustnej.

Wszystkie z odnalezionych prób klinicznych podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa PLD wśród pacjentów z zaawansowanymi MTM. Dwuramienne badanie Judson 2001, porównujące PLD z DXR, podkreśla przewagę badanego leku nad komparatorem względem redukcji hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz gorączki neutropenicznej i alopecji. PLD natomiast powoduje częstsze występowanie PPE w porównaniu do DXR.

W nowotworze złośliwym trąbki Fallopa, na podstawie badania III fazy **Colombo 2012** stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem PLD są: zapalenie jamy ustnej (43,0%), zespół ręka-stopą (41,8%) oraz neutropenia (21,8%), które w grupie patupilonu zaobserwowano odpowiednio u 9,0%, 1,2% oraz 8,2% pacjentów. W grupie patupilonu często występowały biegunka (85,3%) oraz neuropatia obwodowa (39,3%), które w grupie PLD wystąpiły odpowiednio u 17,1% oraz 16,1% pacjentów. Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi w obu porównywanych grupach były: nudności (63,2% w grupie patupilonu oraz 46% w grupie PLD), zmęczenie (55,7% vs. 46,5%) oraz wymioty (46,3% vs. 32,0%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 181 (45,0%) pacjentów w grupie patupilonu oraz 150 pacjentów (36,7%) w grupie PLD. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie patupilonu były: biegunka (17,9%), wymioty (11,7%), nudności (9,2%), ból brzucha (6,7%), odwodnienie (6,2%) oraz niedrożność jelit (5,0%), natomiast w grupie PLD wymioty (8,3%), ból brzucha (6,8%) oraz nudności (6,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 28 pacjentów (7,0%) w grupie patupilonu oraz 24 pacjentów (5,9%) w grupie PLD.

Odnosnie choroby Sezary'ego w badaniu II fazy **Quereux 2008** do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: anemia (36%, n=9), astenia (20%, n=5), mdłości i wymioty (20%, n=5), zespół ręka-stopą (12%, n=3), neutropenia (12%, n=3) oraz ból brzucha (12%, n=3). Stwierdzono 2 zdarzenia niepożądane stopnia 4 – były to hipertermia oraz hemofagocytoza stwierdzone u tego samego pacjenta. U dwóch pacjentów stwierdzono kardiologiczne zdarzenia niepożądane: blok przedsionkowo-komorowy (stopień 3) oraz spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do poniżej 50% (stopień 2). Dwa pacjentów doznało poważnych infekcji.

Natomiast w badaniu **Pulini 2007** zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów (26%), ale zdarzenia 3 i 4 stopnia wystąpiły tylko u 2 pacjentów (11%). Konieczność przerwania leczenia po 2 cyklach terapii zaszła u jednego pacjenta z odpowiedzią częściową (zawieszenie za zgodą pacjenta) i u jednego pacjenta z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie (ze względu na zespół przesiąkania włósniczek 3 stopnia). Toksyczność hematologiczna była łagodna – stwierdzono tylko jeden przypadek neutropenii > 2 stopnia. Nie stwierdzono oportunistycznych infekcji.

Rekomendacje kliniczne

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych. Chemioterapia określana jest we wszystkich z nich jako pomocniczy element terapeutyczny, zwłaszcza 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. **NCCN (2007) zaleca stosowanie PLD jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami w leczeniu MTM.**

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczących nowotworów żeńskich narządów płciowych stawiają na równi leczenie nowotworu trąbki Fallopa z terapią nowotworu nabłonkowego jajnika, a spośród nich trzy (AHS 2013, CCO 2013, NCCN 2007) odnoszą się w ten sam sposób również do nowotworów pierwotnych

otrzewnej. Chemioterapia rekomendowana jest jako leczenie wspomagające po zabiegach operacyjnych oraz jako leczenie podstawowe dla pacjentów z nawrotem lub w zaawansowanych stadiach rozwoju choroby. Wśród rekomendowanych schematów leczenia najczęściej wymieniane są związki platyny – karboplatyna i cisplatyna oraz paklitaksel i docetaksel. **Doksorubicyna liposomalna zalecana jest przez NCCN (2013) w leczeniu nawrotów nowotworu jajowodu w skojarzeniu z karboplatyną (gdy pacjent jest wrażliwy na związki platyny) lub w monoterapii.**

Wytyczne dotyczące choroby Sezary'ego (C84.1 wg klasyfikacji ICD-10) podkreślają znaczącą rolę prowadzenia terapii systemowej. W leczeniu zaawansowanych stadiów zespołu Sezary'ego nie ma jednolitych wytycznych postępowania. Pośród najczęściej wymienianych pojawia się terapia metotreksatem, beksarotenem oraz alemtuzumabem. **Doksorubicyna liposomalna rekomendowana jest przez USCLC 2010 w drugiej linii leczenia w ramach terapii systemowej w zespole Sézary'ego.**

Rekomendacje finansowe

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej (produkty lecznicze: Caelyx, Doxil) w żadnym z wymienionych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony (C49), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (C49.5), nowotwór złośliwy jajowodu (C57.0), choroba Sézary'ego (C84.1).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Doksorubicyna liposomalna pegylowana obecnie refundowana jest jako **lek dostępny w ramach chemioterapii** (a więc **bezpłatny** dla pacjenta) we wskazaniach określonych w załączniku C.22 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r., tj. we wskazaniach:

- **C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty;**
- **C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty;**
- **C56 Nowotwór złośliwy jajnika;**
- **C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty.**

W leczeniu **ocenianych wskazań pozarejestacyjnych** doksorubicyna liposomalna pegylowana jest obecnie finansowana **wyłącznie** w ramach **Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej**. We wskazaniach C49, C49.5, C57.0 oraz C84.1, na przestrzeni lat 2012-2013 złożono łącznie 3 wnioski o finansowanie PLD, w tym dwa we wskazaniu C49 i jeden we wskazaniu C84.1.

8. Piśmiennictwo

- AHS 2013** Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer, Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline GYNE-005, v.3 April 2013, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf>
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A. et al., Nowe trendy w leczeniu ziarniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego, *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 1: 41–55
- Bernengo 2004** Bernengo M.G., Sezary syndrome, *Orphanet Encyclopedia*, February 2004, <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-sezary.pdf>
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009;
- CCO 2013** First-line Chemotherapy for Postoperative Patients with Stage II, III or IV Epithelial Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer, Cancer Care Ontario, July 2013
- CLF 2008** Horvitz LM et al., Fast Facts: Sézary Syndrome, Cutaneous Lymphoma Foundation, 2008
http://www.clfoundation.org/sites/default/files/publications/CLF_SS_Fast_Facts.pdf
- Chidiac 2000** Chidiac T. et al., Phase II trial of liposomal doxorubicin (Doxil) In advanced soft tissue sarcomas, *Investigational New Drugs* 18: 253-259, 2000
- CMKP 2011** Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
<http://jml2012.indexcopernicus.com/fulltxt.php?ICID=897083>
- Colombo 2009** Colombo N et al., Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Patupilone (EPO906) With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory or -Resistant Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, *J Clin Oncol* 30. © 2012 by American Society of Clinical Oncology; doi: 10.1200/JCO.2012.42.3269
- EORTC 2006** Trautinger F., et al., EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, December 2005
<https://ssl.wum.edu.pl/pdflinks/,DanalInfo=.avmu5DnitHnn5L2z+14000911575029893.pdf>
- ESMO 2012** Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- ESMO 2013** Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi149–vi154, 2013
- Garcia 1998** Garcia A A et al., A phase II study of Doxil (liposomal doxorubicin): Lack of activity in poor prognosis soft tissue sarcomas, *Annals of Oncology* 9:1131-1133, 1998 (short report)
- GMCT 2009** Gynaecological Cancer Guidelines, Greater Metropolitan Clinical Taskforce, 2009
http://www.aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/154549/go_clinical_guidelines.pdf
- Judson 2001** Judson I et al., Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, *European Journal of Cancer* 37 (2001) 870-877
- KFSHRC** Guidelines for management of adult non hodgkin's lymphoma, Section of Medical Oncology; Department of Oncology King Faisal Specialist, Hospital And Research

	Center http://www.kfshrc.edu.sa/oncology/files/Non-Hogkin's_lymphoma.pdf
LRF 2013	Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL), Lymphoma Research Foundation, January 2013, http://www.lymphoma.org/atf/cf/%7Baaf3b4e5-2c43-404c-afe5-fd903c87b254%7D/LRF_FACTSHEET_CTCL_2013.PDF
NCCN 2007	Demetri G D et al., Soft tissue sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2007, National Comprehensive Cancer Network, 2007
NCCN 2013	Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2013, National Comprehensive Cancer Network, 2013
Nedoszytko 2007	Nedoszytko B. et al., Diagnostyka genetyczna chłoniaków T-komórkowych pierwotnie wywodzących się ze skóry Część II: Znaczenie aberracji chromosomowych w diagnostyce i patogenezie chłoniaków T-komórkowych skóry; Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 157–164
NHMRC 2005	Clinical practice guidelines for the diagnosis and Management of lymphoma, National Health And Medical Research Council , December 2005 http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/cp107.pdf
NICE 2006	Improving Outcomes for People with Sarcoma, List of All Recommendations, National Institute for Health and Clinical Excellence, March 2006 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_sarcoma_recommendations.pdf
Nowak-Markwitz 2009	Nowak-Markwitz E., Rola pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu raka jajnika, <i>Ginekol Pol.</i> 2009, 80, 615-619 http://jml2012.indexcopernicus.com/fulltxt.php?ICID=897083
Podlewski 2009	Podlewski J.K., et al., Leki współczesnej terapii, wydanie XIX, Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
Poveda 2005	Poveda A et al., Phase II clinical trial with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) and quality of life evaluation (EORTC QLQ-C30) in adult patients with advanced soft tissue sarcomas, <i>Sarcoma</i> , September/December 2005; 9(3/4): 127-132
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
Pulini 2007	Pulini S et al., Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas, <i>Haematologica</i> 2007; 92:686-689
Quereux 2008	Quereux G et al., Prospective Multicenter Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Treatment in Patients With Advanced or Refractory Mycosis Fungoides or Sezary Syndrome, <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(6):727-733
Rafiyath 2012	Rafiyath SM et al., Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis, <i>Experimental Hematology & Oncology</i> 2012, 1:10
Ruka 2010	Ruka W, Rutkowski P et al., Rekomendacje; Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Journal of Oncology</i> , 2010, vol. 60 (1), 55-65
Sokołowska-Wojdyło 2012	Sokołowska-Wojdyło M. et al., Patogeneza ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego, <i>Przegl Dermatol</i> 2012, 99, 235–240
Szadowska 2013	Szadowska A. et al., Rozdz. 46. Nowotwory tkanek miękkich w Onkologia, Podręcznik dla lekarzy i studentów, pod red. Radzisława Kordka. Gdańsk 2013
Szubert 2010	Szubert M., Suzin J, Kowalczyk-Amico K., Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa, <i>Przegląd Menopauzalny</i> 2010; 1: 44–47, http://www.termedia.pl/Czasopismo/-4/pdf-14212-1?filename=PM1_2010_09.pdf
USCLC 2010	Sezary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), United States Cutaneous Lymphoma Consortium, American

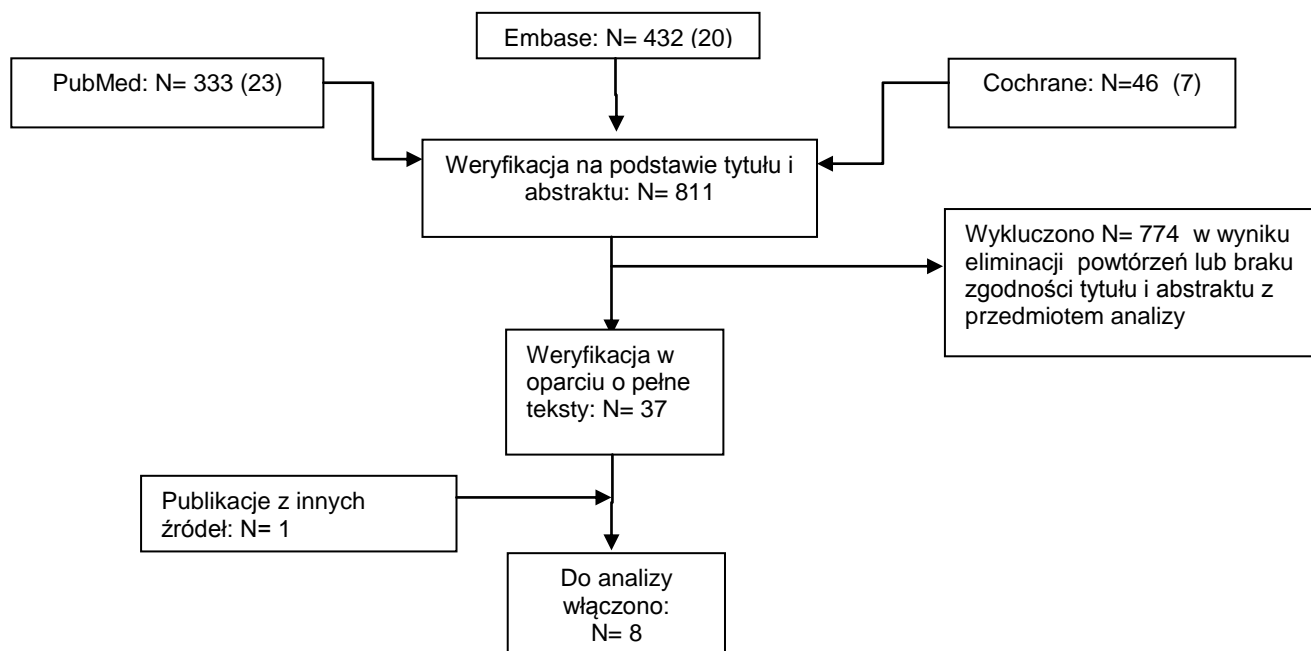
Academy of Dermatology, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.037, December 2010

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, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>
http://www.kfshrc.edu.sa/oncology/files/Non-Hogkin's_lymphoma.pdf

9. Załączniki

Wykres QUOROM dla wyszykiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej PubMed, EMBASE, Cochrane Library



Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

Tabela 20. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed (Medline) – data wyszukiwania: 14.01.2013 r.

Search	Query	Items found
#56	Search ((#53) AND #54) AND #55	333
#55	Search (#39) AND #52	35
#54	Search (#31) AND #52	23
#53	Search (#23) AND #52	275
#52	Search ((((((((((#40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51	1590
#51	Search Essex Brand of Doxorubicin Hydrochloride	1410
#50	Search Schering-Plough Brand of Doxorubicin Hydrochloride	1410
#49	Search Schering Brand of Doxorubicin Hydrochloride	1410
#48	Search Ortho Biotech Brand of Doxorubicin Hydrochloride	1410
#47	Search Ortho Biotech Brand of Liposomal Doxorubicin Hydrochloride	1410
#46	Search lipodox	1414
#45	Search DOX-SL	1419
#44	Search doxil	1552
#43	Search caelyx	1444
#42	Search pegylated liposomal doxorubicin	1410

#41	Search liposomal doxorubicin	1410
#40	Search liposomal doxorubicin[Supplementary Concept]	368
#39	Search (#7) AND #38	30953
#38	Search (((((#32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37	33214
#37	Search T-cell lymphoma	32945
#36	Search sezary*	2204
#35	Search sezary erythroderma	1955
#34	Search sezary lymphoma	2002
#33	Search sezary syndrome	1947
#32	Search sezary syndrome[MeSH Terms]	1398
#31	Search (#7) AND #30	7511
#30	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29	23866
#29	Search salping*	8424
#28	Search mammalian oviduc*	65
#27	Search uterine tub*	690
#26	Search salpinx	12801
#25	Search fallopian tub*	17630
#24	Search fallopian tube[MeSH Terms]	10130
#23	Search (#17) OR #22	276027
#22	Search (((#18) OR #19) OR #20) OR #21	157202
#21	Search sarcom*	108533
#20	Search sarcoma[MeSH Terms]	112396
#19	Search connective tissue sarcoma[MeSH Terms]	112396
#18	Search soft tissue sarcoma[MeSH Terms]	112396
#17	Search (((#13) OR #14) OR #15) OR #16	237141
#16	Search connective tissue neoplasm[MeSH Terms]	90205
#15	Search soft tissue neoplasm[MeSH Terms]	19446
#14	Search (connective and soft tissue neoplasms[MeSH Terms])	190612
#13	Search (#7) AND #12	66509
#12	Search (((#8) OR #9) OR #10) OR #11	337316
#11	Search soft tissue[MeSH Terms]	0
#10	Search connective tissue[MeSH Terms]	210338
#9	Search connective tiss*	63908
#8	Search soft tiss*	92353
#7	Search (#5) OR #6	3187189
#6	Search neoplasms[MeSH Terms]	2496456
#5	Search (((#1) OR #2) OR #3) OR #4	3187189
#4	Search neoplasia	2528386
#3	Search cancer*	1427486
#2	Search tumor*	1135122
#1	Search neoplasm*	2081738

Tabela 21. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library – data wyszukiwania: 14.01.2013 r.

ID	Search	Hits
#1	neoplasm*	43883
#2	tumor*	17785
#3	cancer*	71234
#4	neoplasia	1285
#5	carcinoma	17939
#6	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	48670
#7	1 or #2 or #3 or #4 or #5 or 6	325717
#8	soft tiss*	3590
#9	connective tiss*	955
#10	#8 or #9	4407
#11	MeSH descriptor: [Soft Tissue Neoplasms] explode all trees	203
#12	MeSH descriptor: [Neoplasms, Connective Tissue] explode all trees	357
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms, Connective and Soft Tissue] explode all trees	1233
#14	connective and soft tissue neopl*	16
#15	#7 and #10	2678
#16	#11 or #12 or #13 or #14	1308
#17	#15 or #16	3700
#18	soft tissue sarcoma	429
#19	connective tissue sarcoma	8
#20	soft and connective tissue sarcoma	3
#21	MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees	624
#22	#18 or #19 or #20 or #21	839
#23	#17 or #22	3779
#24	MeSH descriptor: [Fallopian Tubes] explode all trees	177
#25	fallopian tub*	533
#26	salpinx	2
#27	uterine tub*	400
#28	mammalian oviduc*	1
#29	salping*	386
#30	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	1045
#31	#7 and #30	704
#32	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	33
#33	#31 or #32	704
#34	sezary	20

#35	sezar*	48
#36	syndrome	34094
#37	lymphoma	4905
#38	erythroderma	30
#39	#34 or #35	48
#40	#36 or #37 or #38	38713
#41	#39 and #40	20
#42	T-cell lymphoma	348
#43	MeSH descriptor: [Sezary Syndrome] explode all trees	5
#44	#41 or #42 or #43	356
#45	liposomal doxorubicin	235
#46	pegylated doxorubicin	185
#47	caelyx	42
#48	doxil	60
#49	DOX-SL	11
#50	lipodox	2
#51	#45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	283
#52	#23 and #51	35
#53	#33 and #51	8
#54	#44 and #51	5
#55	#52 or #53 or #54	46

Tabela 22. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (Ovid) – data wyszukiwania: 15.01.2013 r.

Searches	Results	Search Type
1	exp neoplasm/	2629621
2	"neoplasm*".af.	361649
3	"tumor*".af.	1704299
4	"cancer*".af.	2451943
5	neoplasia.af.	51510
6	"carcinom*".af.	659875
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	3432676
8	exp soft tissue/ or exp soft tissue cancer/	25830
9	exp connective tissue/	209391

10	"connective tiss*".af.	57350
11	"soft tiss*".af.	104788
12	8 or 9 or 10 or 11	344252
13	7 and 12	93783
14	exp soft tissue tumor/	24700
15	exp soft tissue sarcoma/	8292
16	sarcoma.af.	75168
17	14 or 15 or 16	87467
18	13 or 17	155673
19	exp uterine tube/	6517
20	fallopian tube.af.	5063
21	uterine tube.af.	14751
22	mammalian oviduct.af.	57
23	salpinx.af.	98
24	"salping*".af.	14046
25	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	26979
26	7 and 25	12767
27	exp Sezary syndrome/	1775
28	"sezar*".af.	2459
29	syndrome.af.	1084588
30	lymphoma.af.	177627
31	erythroderma.af.	3470
32	29 or 30 or 31	1241157
33	28 and 32	2316
34	t-cell lymphoma.af.	20937
35	27 or 33 or 34	21680
36	pegylated.af.	13440
37	liposomal.af.	15178
38	hydrochloride.af.	38238

39	36 or 37 or 38	64919
40	doxorubicin.af.	117164
41	39 and 40	4426
42	caelyx.af.	1028
43	doxil.af.	1746
44	DOX-SL.af.	19
45	lipodox.af.	39
46	41 or 42 or 43 or 44 or 45	5701
47	18 and 46	824
48	26 and 46	83
49	35 and 46	143
50	clinical trial.af.	968943
51	Randomized controlled trial.af.	398689
52	Randomization.af.	74959
53	Single blind procedure.af.	18722
54	Double blind procedure.af.	110804
55	Crossover procedure.af.	39357
56	Placebo.af.	277212
57	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	97676
58	Rct.tw.	13283
59	Random allocation.tw.	1212
60	Randomly allocated.tw.	18856
61	Allocated randomly.tw.	1820
62	(allocated adj2 random).tw.	532
63	Single blind\$.tw.	13063
64	Double blind\$.tw.	123722
65	((treble or triple) adj blind\$).tw.	312
66	Placebo\$.tw.	181753
67	Prospective study.af,tw.	300887

68	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67	1460278
69	case study.af.	61167
70	Case report.tw.	222049
71	Abstract report/ or letter.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	747891
72	69 or 70 or 71	1024215
73	((clinical trial or Randomized controlled trial or Randomization or Single blind procedure or Double blind procedure or Crossover procedure or Placebo or Randomized controlled trial\$ or Rct or Random allocation or Randomly allocated or Allocated randomly or (allocated adj2 random) or Single blind\$ or Double blind\$ or ((treble or triple) adj blind\$) or Placebo\$ or Prospective study) not (case study or Case report or (Abstract report or letter))).af.	1406936
74	47 or 48 or 49	1017
75	73 and 74	432