



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Obsługi Rady Konsultacyjnej**

**Sirolimus**  
**w rozpoznaniach zakwalifikowanych do**  
**kodu ICD-10: C96.9**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-10/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus

**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:** przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus

### Zastosowane skróty:

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AST** – aminotransferaza asparaginianowa  
**ALT** – aminotransferaza alaninowa  
**CT** – tomografia komputerowa  
**CTCAE** – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*  
**FNCLCC** – *French National Federation of Cancer Centres*  
**HAS** – *Haute Autorite de Sante*  
**HTA** – ocena technologii medycznych  
**MRI** – rezonans magnetyczny  
**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*  
**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*  
**PTAC** – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*  
**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*  
**WHO** – *World Health Organization*

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny .....	5
2.1.1.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	13
2.2.1.	Interwencja .....	13
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	13
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	13
2.2.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej .....	15
2.2.3.	Komparatory .....	20
3.	Opinie ekspertów .....	20
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	20
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	20
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	20
5.	Analiza kliniczna .....	21
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	21
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	21
5.3.	Bezpieczeństwo .....	21
6.	Analiza ekonomiczna .....	24
7.	Analiza wpływu na budżet .....	25
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	25
7.2.	Zestawienie rocznych kosztów .....	26
7.3.	Oszacowanie kosztów .....	26
7.4.	Ograniczenia .....	26
7.5.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	26
8.	Podsumowanie .....	26
9.	Piśmiennictwo .....	29
9.1.	Strategia wyszukiwania .....	30

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 15-01-2014  
MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających sirolimus refundowanych w wybranych wskazaniach na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus
Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990985210	

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

Rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD-10: C96.9 (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Sirolimus (Rapamune):**

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

W korespondencji z dnia 10 stycznia 2014 roku pismem nr MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

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

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

### Rozdzielność wskazań

Sirolimus: wnioskowane wskazanie nie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach leku.

### 2.1. Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9 - nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone.

Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tucznych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.9.

Nowotwory układu krwiotwórczego są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynniki powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy — samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania.

Nowotwory układu chłonnego: różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoezy, jednak ich rozwój znacząco się różni. Wczesne stadia rozwoju limfocytu B zachodzą w szpiku kostnym i są niezależne od egzogennych antygenów. Na tym etapie dochodzi do rekombinacji segmentów V, D i J genu łańcucha ciężkiego (IgH, immunoglobulin heavy chain) i lekkiego (IgL, immunoglobulin light chain) immunoglobulin. W procesie tym uczestniczą białka RAG (recombination activating gene) wprowadzające dwuniciowe pęknięcia DNA, niezbędne do zapoczątkowania rekombinacji. Ostatecznym wynikiem reorganizacji jest ekspresja BCR (B-cell receptor) na powierzchni limfocytu B. Dalszy etap rozwoju limfocytów B zachodzi po opuszczeniu szpiku kostnego na skutek kontaktu z antygenem w obwodowych narządach chłonnych. Związanie antygeny przez BCR uruchamia kaskadę sygnałową, która wraz ze wspomaganym sygnałem od pomocniczego limfocytu T powoduje aktywację limfocytu B. Aktywowany limfocyt B zaczyna intensywnie proliferować, tworząc ośrodki rozmnażania grudki chłonnej (GC, germinal center). W trakcie reakcji germinalnej dochodzi do hipermutacji somatycznych (SHM, somatic hypermutations) oraz zmiany klas (CSR, class switch recombination) genów immunoglobulinowych limfocytów, prowadzącej do dywersyfikacji repertuaru przeciwciał, zwiększenia ich powinowactwa do antygeny i zmiany ich funkcji efektorowych. Limfocyty, w których procesy te prowadzą do powstania niefunkcyjnych przeciwciał, o obniżonym powinowactwie lub autospecyficznym, są eliminowane na drodze apoptozy. Selekcję przechodzą jedynie te limfocyty, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych

przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygenu. Limfocyty takie ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci. Ponieważ w trakcie SHM i CSR dochodzi do powstania przejściowych pęknięć podwójnej nici DNA, limfocyty germinalne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów.

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych: nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych to złożona grupa rzadkich chorób, do których zaliczamy między innymi szpiczaka plazmocytozy (PCM, *plasma cell myeloma*), odosobniony guz plazmocytozy (*plasmacytoma*) oraz choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*). Do tej grupy rozrostów klonalnych zalicza się również gammopatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*), która jest uważana za stan przednowotworowy, mogący poprzedzać rozwój PCM.

[PUO 2013]

## Epidemiologia

### Zachorowalność

Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej stanowią u mężczyzn około 5% zachorowań, u kobiet 4,4% zachorowań.

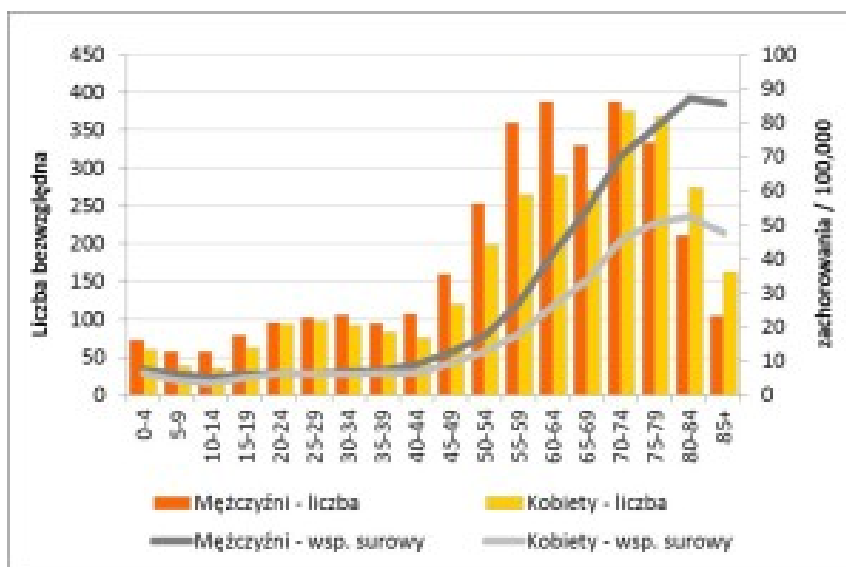
Liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wynosiła w 2010 roku prawie 6500, z czego około 3400 u mężczyzn i ponad 3000 u kobiet. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań wzrosła ponad 2-krotnie.

Tabela 2. Zachorowalność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce w latach 1980-2010.

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1582	9,1	8,8
1985	1660	9,2	8,9
1990	1923	10,4	9,8
1995	2636	14,0	12,8
2000	2703	14,4	12,5
2005	3178	17,2	14,1
2010	3368	18,1	13,9
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	1149	6,3	5,4
1985	1279	6,7	5,7
1990	1442	7,4	6,1
1995	2055	10,4	8,3
2000	2336	11,8	8,6
2005	2732	13,9	9,7
2010	3087	15,5	10,1
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1980	2731	7,7	6,9
1985	2948	7,9	7,2
1990	3365	8,8	7,8
1995	4691	12,2	10,2
2000	5039	13,0	10,3
2005	5910	15,5	11,6
2010	6455	16,8	11,8

Liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 50-100 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 50 a 79 rokiem życia (około 60%). Ryzyko zachorowania

na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 6/105, natomiast po 50 roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Zachorowalność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej u obu płci charakteryzuje się wzrostem w ostatnich trzech dekadach. Zachorowalność u dzieci (0-19) i młodych dorosłych w ostatnim dwudziestoleciu utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci. Wśród dorosłych w średnim wieku współczynniki zachorowalności u obu płci wykazywały rosnącą tendencję, podobnie jak u osób starszym wieku, wśród których przyrost zachorowalności wykazywał największą dynamikę.

### Umieralność

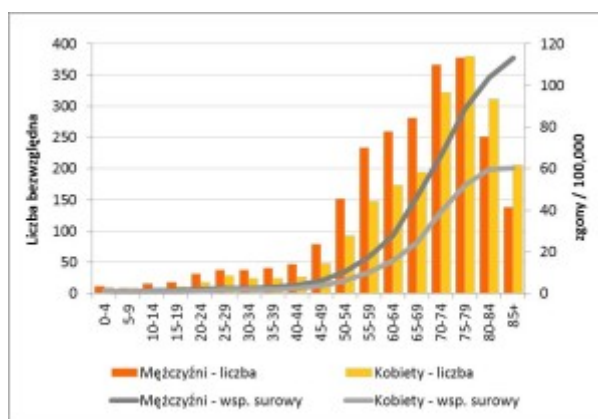
Nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej stanowią 4,5% zgonów nowotworowych u mężczyzn i 4,9% u kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów tkanki limfatycznej i krwiotwórczej wynosiła w 2010 roku 4328, z czego 2337 u mężczyzn i 1991 u kobiet.

Tabela 3. Umieralność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce w latach 1965-2010.

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	1226	8,0	8,4
1970	1375	8,7	8,8
1980	1703	9,8	9,4
1990	2004	10,8	9,9
2000	2199	11,7	9,5
2010	2337	12,5	8,4
Rok	Kobiety		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	910	5,6	5,3
1970	985	5,9	5,3
1980	1218	6,7	5,5
1990	1437	7,4	5,5
2000	1760	8,9	5,5
2010	1991	10,0	4,9
Rok	Ogółem		
	Liczba	Wsp. surowy	Wsp. stand.
1965	2136	6,8	6,7
1970	2360	7,3	6,9

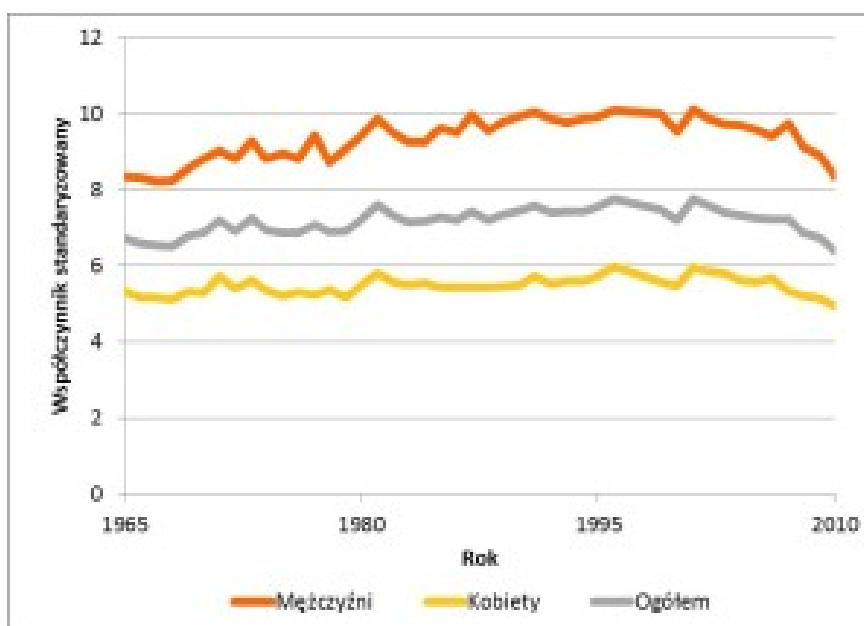
<b>1980</b>	2921	8,2	7,3
<b>1990</b>	3441	9,0	7,5
<b>2000</b>	3959	10,2	7,2
<b>2010</b>	4328	11,2	6,4

Większość zgonów z powodu nowotworów tkanki limfatycznej i krwiotwórczej występuje między 70 a 79 rokiem życia (około 1/3 zgonów). U dzieci poniżej 19 roku życia występuje około 2% zgonów. Ryzyko zgonu z powodu tych nowotworów wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej-dziewiątej dekadzie życia (około  $110/10^5$  u mężczyzn i około  $60/10^5$  u kobiet) (rys. 2).



Rysunek 2. Umieralność na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

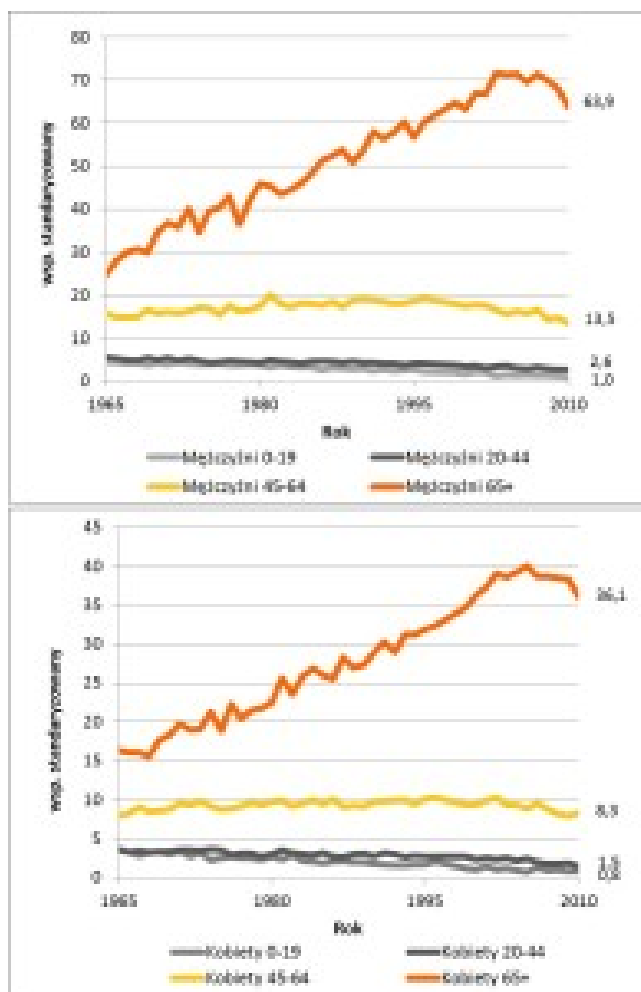
Umieralność z powodu białaczki szpikowej obniża się od dwóch dekad u obu płci (około  $2,2/10^5$  u mężczyzn i  $1,5/10^5$  u kobiet).



Rysunek 3. Trendy umieralności na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce w latach 1965-2010

Umieralność z powodu nowotworów tkanki limfatycznej i krwiotwórczej zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, charakteryzuje się spadkiem w grupach dzieci i młodych dorosłych i stabilizacją u osób w średnim (45-64 lat) i starszym wieku (65 i więcej lat).





Rysunek 4. Trendy umieralności na nowotwory tkanki limfacyjnej i krwiotwórczej w Polsce w latach 1965-2010 w wybranych grupach wieku

### Klasyfikacja nowotworów wg WHO

W poniższych tabelach przedstawiono skrótowo klasyfikację WHO nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego,

Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z mielopoety i ostrych białaczek zaproponowana przez WHO (wersja uproszczona)

<b>Nowotwory mieloproliferacyjne</b>
Przewlekła białaczka szp kowa z obecnością chromosomu Filadelfia (t(9; 22) (q34; q11), <i>BCR/ABL</i> )
Przewlekła białaczka neutrofilowa
Czerwieńca prawdziwa
Nadpłytkowość samoistna
Pierwotna mielofibroza
Przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona
Mastocytoza
Nowotwory mieloproliferacyjne, niesklasyfikowane
<b>Nowotwory mieloidalne i limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami PDGFRA, DGFRB lub FGFR1</b>
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją PDGFRA
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją PDGFRB
Mieloidalne lub limfoidalne nowotwory z rearanżacją FGFR1
<b>Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne</b>
Przewlekła białaczka mielomonocytoza
Atypowa przewlekła białaczka szp kowa
Młodzięcza białaczka mielomonocytoza Wstępnie wyodrębniona: niedokrwiłość oporna na leczenie z pierścieniowymi syderoblastami ze znaczną trombocytozą

Zespoły mielodysplastyczne
Oporna na leczenie cytopenia z jednoliniową dysplazją: - oporna niedokrwistość - oporna neutropenia - oporna małopłytkowość Oporna na leczenie niedokrwistość z pierścieniowatymi syderoblastami Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów Zespół mielodysplastyczny z izolowanym 5q- Zespół mielodysplastyczny, niesklasyfikowany Dziecięcy zespół mielodysplastyczny Wstępnie wyodrębniona: <i>oporna cytopenia dziecięca</i>
Ostre białaczki szpikowe i nowotwory pokrewne
Ostre białaczki szpikowe z powtarzającymi się translokacjami cytogenetycznymi Ostre białaczki szpikowe z wieloliniową dysplazją Ostre białaczki szpikowe i zespoły mielodysplastyczne związane z leczeniem Ostre białaczki szpikowe niezaliczone do żadnej z powyższych kategorii Mięsak mieloidalny (dawniej zieleniak: chloroma) Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa <b>Nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych</b>
Ostre białaczki o niejednoznacznym ( <i>ambiguous</i> ) pochodzeniu
Limfoblastyczne białaczki/chłoniaki z komórek B
Białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorowych komórek B, inaczej nieokreślona/y Białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y B z powtarzającymi się nieprawidłowościami genetycznymi
Limfoblastyczne białaczki/chłoniaki z komórek T

**Tabela 5. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z dojrzałych komórek limfoidalnych B, T i NK zaproponowana przez WHO (wersja uproszczona, dokładniejsze podziały dotyczące niektórych kategorii przedstawiono w działach poświęconych tym grupom chorób)**

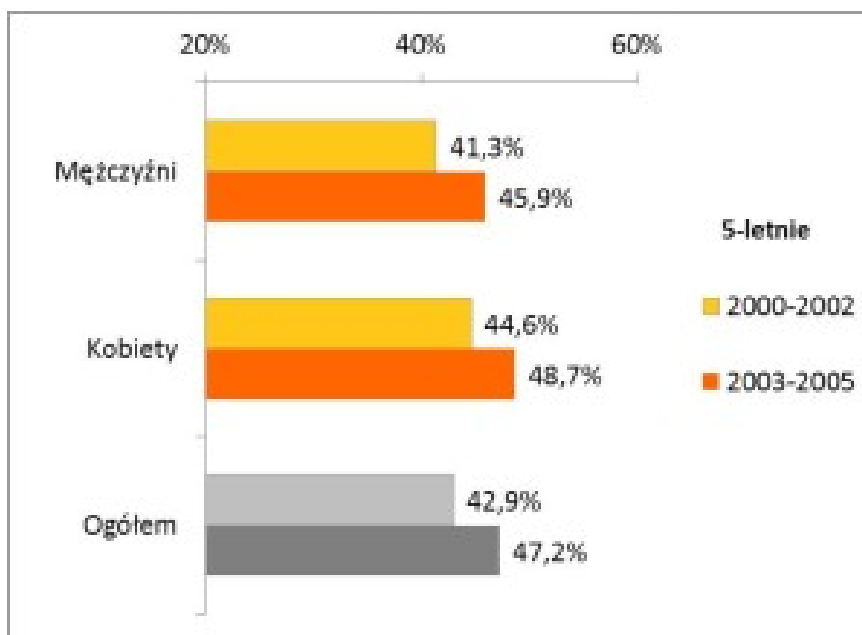
Nowotwory z dojrzałych komórek B
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B Białaczka prolimfocytowa z komórek B Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B Białaczka włochatokomórkowa <i>Chłoniak/białaczka śledzionowy/a niepoddające się klasyfikacji:</i> - <i>rozlany chłoniak śledzionowy z małych komórek B miazgi czerwonej</i> - <i>wariant białaczki włochatokomórkowej</i> Chłoniak limfoplazmacytoidalny: - makroglobulinemia Waldenströma Choroby łańcuchów ciężkich Szpiczak plazmocytowy Odosobniony plazmocytoma kości Plazmocytoma pozakostny Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B: - <i>pediatryczny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B</i> Chłoniak grudkowy: - <i>pediatryczny chłoniak grudkowy</i> Pierwotny skórny chłoniak centrum grudki Chłoniak z komórek płaszczka Chłoniak rozlany z dużych komórek B, inaczej nieokreślony: - chłoniak rozlany z dużych komórek B, bogaty w komórki T i histiocyty - pierwotny chłoniak rozlany ośrodkowego układu nerwowego - pierwotny skórny chłoniak rozlany typu nożnego - chłoniak rozlany EBV-dodatni osób starszych Chłoniak rozlany skojarzony z przewlekłym zapaleniem Ziarniniakowatość chłoniakowata ( <i>Lymphomatoid granulomatosis</i> ) Pierwotny śródpiersiowy (grasiczy) chłoniak z dużych komórek B Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B ALK-dodatni chłoniak z dużych komórek B Chłoniak plazmoblastyczny

<p>Chłoniak dużych komórek B rozwijający się w wielośrodkowej chorobie Castlemana skojarzonej z HHV8  Pierwotny chłoniak wysiękowy  Chłoniak Burkitta  Chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta  Chłoniak B-komórkowy, niesklasyfikowany z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem Hodgkina</p>
<p><b>Nowotwory z dojrzałych komórek T i komórek NK*</b></p> <p>Białaczka prolifimfocytowa z komórek T  Białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości  <i>Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK</i>  Agresywna białaczka z komórek NK  Uogólniona dziecięca choroba limfoproliferacyjna z EBV-dodatnich komórek T  Chłoniak podobny do <i>Hydroa vacciniforme</i> (fotodermatoza wieku dziecięcego)  Chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+)  Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy  Chłoniak z komórek T, typ jelitowy  Chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T  Chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej  Ziarniniak grzybiasty  Zespół Sezary'ego  Pierwotne choroby limfoproliferacyjne skóry z komórek T CD30+  Pierwotny chłoniak skóry z komórek T z receptorem gamma-delta  <i>Pierwotny chłoniak skóry z agresywnych cytotosycznych komórek T CD8+, z tropizmem do naskórka</i>  <i>Pierwotny chłoniak skóry z małych/średnich komórek T CD4+</i>  Chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki  Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T  Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK-dodatnich  <i>Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK-ujemnych</i></p>
<p><b>Chłoniak Hodgkina</b></p> <p>Węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, <i>nodular lymphocyte predominant HL</i>) Klasyczny chłoniak ziarniczny:  - ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, <i>nodular sclerosis HL</i>)  - bogaty w limfocyty (LRCHL, <i>lymphocyte rich classic HL</i>)  - mieszanokomórkowy (MCHL, <i>mixed cellularity HL</i>)  - zubożony w limfocyty (LDHL, <i>lymphocyte depleted HL</i>)</p>
<p><b>Nowotwory histiocytoz i komórek dendrytycznych</b></p> <p>Mięsak histiocytozowy  Histiocytoza komórek Langerhansa  Mięsak komórek Langerhansa  Mięsak spletających się (<i>interdigitating</i>) komórek dendrytycznych  Mięsak grudkowych komórek dendrytycznych  Guz komórek fibroblastyczno-siateczkowych  Pośredni guz komórek dendrytycznych <i>Xantho-granuloma</i> rozsiany młodzieńczy</p>
<p><b>Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne</b></p> <p>Uwaga: zawarto tu tylko główne kategorie. Podtypy i warianty omówiono w dalszej części książki. Ponadto informacja na ich temat jest dostępna w zalecanym poniżej piśmiennictwie. HTLV1+ (human T-cell leukemia/lymphoma virus) — wirus ludzkiej białaczki z komórek MALT (mucosa-associated lymphatic tissue) — tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową; NK (natural killer) — limfocyt naturalnie zabijający; PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor A) — receptor A płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor B) — receptor B płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) — receptor 1 czynnika wzrostu fibroblastów *Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozsiany/białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy)</p>

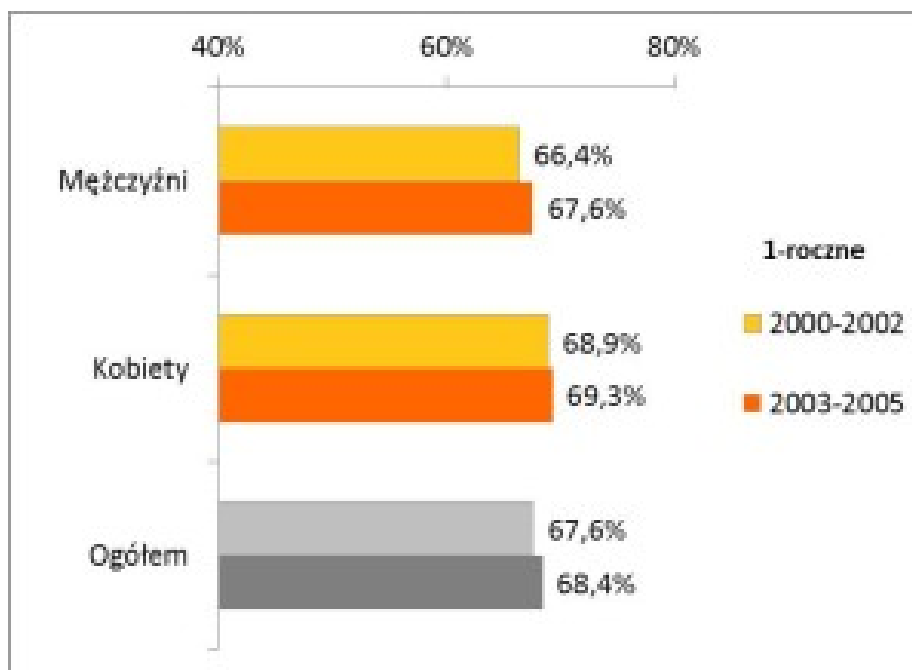
Źródło: PUO 2011

## Rokowanie

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 66,4% u mężczyzn i 68,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 67,6%, wśród kobiet 69,3%



Rysunek 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce  
Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w ciągu pierwszej dekady XXI poprawiły się: u mężczyzn z 43,1% do 45,9%, natomiast u kobiet z 44,6% do 48,7% (rys. 6).



Rysunek 6. Wskaźniki 1-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej w Polsce

Zródło: <http://onkologia.org.pl/tkanka-limfatyczna-krwiotworcza-c81-c96/>

### 2.1.1. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba zachorowań dla kodu ICD-10: C96 (populacja szersza niż w zleceniu) w latach 2006 – 2011 oraz oszacowanie populacji na lata 2012-2014.

Kod ICD-10 \ rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C96	59	57	75	80	82	54	73	75	76

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 11.02.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2006-2011.

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencja

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### Sirolimus

**Rapamune** 1 mg/ml roztwór doustny

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne

**Kod ATC:** L04A A10

**Postać farmaceutyczna:** roztwór doustny

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 9 marca 2000

**Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:** 9 marca 2010

**Dawkowanie:** Leczenie produktem Rapamune powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa.

**Mechanizm działania:** Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

##### Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

(ChPL Rapamune)

Produkt leczniczy Rapamune dopuszczony jest do obrotu w czterech dawkach: 135 mcg/0,5 ml, 135 mcg/ml, 180 mcg /0,5 ml oraz 180 mcg/ml. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną sirolimus na podstawie Obwieszczenia Prezesa URPLW MiPB z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Rapamune 1 mg/ml roztwór doustny	Sirolimus	roztwór doustny	1 mg/ml	butelka 60 ml + 30 strzyk. + 1 łącznik przeznaczony do pobierania roztworu do strzyk.+ 1 pudełko do przechowywania napełnionej strzyk.	5909990893669	Pfizer Ltd.
Rapamune 0,5 mg tabletki drażowane		tabletki drażowane	0,5 mg	30 tabl. 100 tabl.	5909990818587 5909990818594	
Rapamune 1 mg tabletki drażowane		tabletki drażowane	1 mg	30 tabl. 100 tabl.	5909990985210 5909990985227	
Rapamune 2 mg tabletki drażowane		tabletki drażowane	2 mg	30 tabl. 100 tabl.	5909990009770 5909990009787	

#### 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i

kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

(ChPL Rapamune)

### Status leku sierocego

Dnia 30 sierpnia 2011 r. Komisja Europejska przyznała sirolimusowi status leku sierocego, w leczeniu chronicznego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (EU/3/11/898) oraz dnia 13 listopada 2013 r. w prewencji dysfunkcji tętniczo-żylnych u pacjentów, u których chirurgicznie wytworzono połączenie naczynia tętniczego z żylnym w celu zapewnienia dostępu naczyniowego do hemodializy (EU/3/13/1204).

### Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Rapamune został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 13 marca 2001 r. Dostępnych jest 7 prezentacji leku: 1 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka zawierająca 60 ml (nr pozwolenia EU/1/01/171/001), 1 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/007 oraz EU/1/01/171/008), 2 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/009 oraz EU/1/01/171/010), 0,5 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/013 oraz EU/1/01/171/014).

Sirolimus w postaci roztworu doustnego 1 mg/ml został dopuszczony do obrotu w USA dnia 15 września 1999 r., natomiast tabletki doustne 0,5 mg, 1 mg i 2 mg dopuszczono 25 sierpnia 2000 r. (produkt leczniczy Rapamune). Lek jest wskazany w leczeniu immunosupresyjnym u pacjentów >13 r.ż. poddawanych przeszczepowi nerki.

Źródła: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf> (data dostępu 17.03.2014 r.);

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h171.htm> (data dostępu 17.03.2014 r.);

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human\\_orphan\\_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human_orphan_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 17.03.2014 r.);

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human\\_orphan\\_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human_orphan_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 17.03.2014 r.);

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RAPAMUNE> (data dostępu 17.03.2014 r.).

## 2.2.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące sirolimusu (we wskazaniach innych niż oceniane)

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 68/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0 i D18.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyń krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: D18.0; D18.1.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dane kliniczne dotyczące zastosowania sirolimusu w leczeniu naczyń krwionośnych i chłonnych są bardzo skąpe i ograniczają się do pojedynczych opisów przypadków. W związku z powyższym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie skuteczności sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 45/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.</p> <p>Odnosnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z rodziny PEC-oma jest nieuzasadnione.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, jedynie pod</p>

	wyniosły ok. 400 tys. złotych	warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu PEC-oma, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych. Dla nowotworu z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych.
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D48.1, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 74/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><b>Zalecenie:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 D48.1 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatoza (LAM) oraz nowotworu z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor). Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sirolimus, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 D48.1, który dotyczy: nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: Tkanka łączna i inne tkanki miękkie. Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi oraz przeglądem dostępnych badań klinicznych, stosowanie sirolimusu może być skuteczne tylko w jednym z wyżej wymienionych schorzeń, mianowicie limfangioleiomiomatozie. Ponadto znaleziono dane na temat stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich - rzadko występującym nowotworze z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: D48.1, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatozy (LAM) oraz nowotworu z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor). Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie sirolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: D48.1, z wyjątkiem rozpoznania limfangioleiomiomatozy (LAM) oraz nowotworu z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor). W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D48.1, który dotyczy nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień: tkanka łączna i inne tkanki miękkie. Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi oraz przeglądem dostępnych badań klinicznych, stosowanie sirolimusu może być skuteczne tylko w jednym z wyżej wymienionych schorzeń: limfangioleiomiomatozie. Znaleziono ponadto dane na temat stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich - rzadko występującym nowotworze z epitelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma - perivascular epithelioid cell tumor), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sirolimus, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sirolimusum</b></p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporną na stosowanie</p>	<p>Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości</p>



<p>w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (<i>ang. mammalian Target Of Rapamycin</i>) w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów, prowadzącego do immunosupresji. U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest zbyt toksyczną metodą leczenia. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i <b>sirolimus</b>”.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, <b>sirolimus</b>, takrolimus</li> <li>- stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia - w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus (...)</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzi w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.</p> <p>Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.</p> <p>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek: Podstawowymi lekami są - obok cyklosporyny i glikokortykoidów - pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego - PTT z 2012 r.) i takrolimusu (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i <b>sirolimus</b> stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.”</p>	<p>Prezes Agencji przychyliła się do Opinii Rady Przejrzystości</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania</p>	<p><b>Zalecenie:</b> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645,</li> <li>- Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210</li> </ul> <p>w wskazaniu: stan po przeszczepie twarzy”.</p>	<p>-</p>

<p>odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b><u>Uzasadnienie:</u></b>          „Przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce, stąd objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR- 460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada uważa za niezasadne”.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b><u>Zalecenie:</u></b>          „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.          Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady:          - Rapamune(sirolimusum), roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645,          - Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (...).”  <b><u>Uzasadnienie:</u></b>          „Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZPLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w hematologii i hematologii, kardiologii, transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PL-460-14444-21/GB/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b><u>Zalecenie:</u></b>          „Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpływu zlecenia) oraz konieczność rozpatrzenia innych tematów. Rada zwraca uwagę na to, że art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w ust. 2 mówi o tym, że Rada Przejrzystości wydaje opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek. W ustępie tym mowa jest zatem o leku, a nie o wielu lekach stosowanych w różnych jednostkach chorobowych. Zwracamy uwagę na to, że stanowisko wszystkich ekspertów klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL omawianych 27 pozycji było pozytywne. Jednocześnie Rada ponownie zwraca uwagę na konieczność uregulowania prawodawstwa dotyczącego stosowania i finansowania leków off-label w Polsce.          Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady:          - sirolimus, stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek”.</p> <p><b><u>Uzasadnienie:</u></b>          „Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach off-label”.</p>

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.**

Rekomendacja nr 87/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.

**Zalecenia:**

„Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych”.

**Uzasadnienie:**

„Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem”.

**Zalecenia:**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.

**Uzasadnienie:**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.

**Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w hematologii i hematologii, kardiologii, transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PL-460-1444-21/GB/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.**

**Zalecenie:**

„Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpłynięcia zlecenia) oraz konieczność rozpatrzenia innych tematów. Rada zwraca uwagę na to, że art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w ust. 2 mówi o tym, że Rada Przejrzystości wydaje opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek. W ustępie tym mowa jest zatem o leku, a nie o wielu lekach stosowanych w różnych jednostkach chorobowych. Zwracamy uwagę na to, że stanowisko wszystkich ekspertów klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL omawianych 27 pozycji było pozytywne. Jednocześnie Rada ponownie zwraca uwagę na konieczność uregulowania prawodawstwa dotyczącego stosowania i finansowania leków off-label w Polsce.

Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady:

- sirolimus, stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek”.

**Uzasadnienie:**

„Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach off-label”.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/> (data dostępu 17.02.2014 r.)

### 2.2.3. Komparatory

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

Tabela 9. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
<b>Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone</b>	Bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, epirubicinum, idarubicin, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, tioguaninum, vincristinum, vinorelbinum

Z uwagi na heterogeniczność możliwych wskazań, które mogą być klasyfikowane w ramach przedmiotowego kodu ICD-C96.9, można wyróżnić liczne podejścia terapeutyczne oparte na schematach chemioterapii, immunochemioterapii, radioterapii, które stosowane są w różnych sekwencjach czasowych w zależności od linii leczenia (leczenie pierwotne, wznowa), celu leczenia (indukcja remisji, konsolidacji, przygotowanie do przeszczepu), umiejscowienia narządowego nowotworu, stanu pacjenta, czynników rokowniczych.

W związku z powyższym nie można jednoznacznie wyróżnić alternatywnego odpowiednika dla terapii sirolimusem, ponieważ stanowi on jedną z opcji terapeutycznych funkcjonujących równolegle w klinice leczenia nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych.

### 3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wysłano zapytanie w sprawie oceny zastosowania sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu.

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania sirolimusu w przedmiotowym rozpoznaniu.

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeanalizowano 9 rekomendacji klinicznych (w tym polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011 i 2013, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006 dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej; 5 dotyczących leczenia białaczki limfatycznej: NCCN 2013, NCI 2013, PTOK 2013, DGHO 2012, PBCN 2011 oraz 7 leczenia chłoniaków: NCI 2013, AHS 2013, NCCN 2013, AHL 2013, DGHO 2012, PTOK 2011, PUO 2011.

Stwierdzono brak wytycznych odnoszących się bezpośrednio do wskazania C96.9 (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone).

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

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych sirolimusu w przedmiotowym wskazaniu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

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

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: sirolimus

Data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2014 r.

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest refundowany:

- w Kanadzie (prowincja Ontario) we wskazaniu: stan po przeszczepie wątroby [OPDP 2013],
- w Nowej Zelandii w ramach terapii ratunkowej (chory nieodpowiadający lub nietolerujący terapii inhibitorami kalcineuryiny) u pacjentów poddanych przeszczepom [PHARMAC 2013]
- we Francji w wskazaniu: profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych z niskim, bądź umiarkowanym ryzykiem immunologicznym; ze 100% refundacją [HAS 2014].

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2014

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 24 lutego 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączane były do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

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

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

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

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

### 5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania sirolimusu w rozpoznaniu: Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone.

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań sirolimusu w ocenianym wskazaniu.

### 5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Rapamune wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: zakażenia układu moczowego, trombocytopenię, niedokrwistość, hipokaliemię, hipofosfatemię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, hipertrójglicerydemię, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunkę, zaparcie, nudności, trądzik, bóle stawów, obrzęki obwodowe, gorączkę, ból, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu Rapamune

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10):	Często (≥1/100 do <1/10):	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100):	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000):	Nieznana:
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	zakażenia układu moczowego	posocznica, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, opryszczka zwykła, zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne (takie jak zakażenia wywołane przez Mycobacterium, w tym gruźlica, wirusy Epsteina-Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca)			zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy wywołane przez Clostridium difficile
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		rak skóry*	chłoniak* lub rozrost tkanek układu chłonnego po przeszczepieniu		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	trombocytopenia, niedokrwistość	zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolitycznomocznicowy, leukopenia, neutropenia	pancytopenia		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry i zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia	cukrzyca			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy				
<b>Zaburzenia serca</b>		tachykardia	Wysięk osierdziowy (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych)		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	torbiele limfatyczne, nadciśnienie	zakrzepica żył głębokich	zatorowość płucna	obrzęk limfatyczny	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		zapalenie płuc*, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa	krwotok płucny	proteinoza pęcherzyków płucnych	

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		zmiany w wynkach prób wątrobowych	niewydolność wątroby*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	trądzik	wysypka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	bóle stawów	martwica kości	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		białkomocz	zespół nercycowy ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych*
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		torbiele jajników, zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	obrzęki obwodowe, gorączka, ból	nieprawidłowe gojenie*, obrzęki	
<b>Badania diagnostyczne</b>	zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT	
* patrz poniżej			

Immunosupresja zwiększa podatność na rozwój chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry.

U pacjentów leczonych produktami immunosupresyjnymi, w tym Rapamune, zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Polyoma BK wywołujące nefropatię oraz zakażenia wirusem Polyoma JC wywołujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML).

Obserwowano hepatotoksyczność, której ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się stężenia minimalnego syrolimusa we krwi. Rzadko notowano zakończoną zgonem martwicę wątroby w przypadku zwiększenia wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym produktem Rapamune, występowały niekiedy zakończone zgonem przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i, rzadziej występujące, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc (BOOP, ang. bronchiolitis obliterans organising pneumonia) oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznano etiologii zakaźnej. W niektórych przypadkach dochodziło do ustąpienia śródmiąższowej choroby płuc po zaprzestaniu podawania lub zmniejszeniu dawki produktu Rapamune. Ryzyko może wzrastać wraz ze zwiększaniem się wartości minimalnego stężenia syrolimusa we krwi.

Po przeszczepieniu obserwowano przypadki nieprawidłowego gojenia się ran, w tym powierzchniowe rozejście się brzegów ran, przepukliny pooperacyjne, rozejście się zespołów (np. ran, naczyń, dróg oddechowych, moczowodów, dróg żółciowych).

U niektórych pacjentów podczas stosowania produktu Rapamune obserwowano zaburzenia parametrów nasienia. W większości przypadków zaburzenia te ustępowały po zaprzestaniu stosowania produktu Rapamune.

U pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepu syrolimus może opóźnić przywrócenie czynności nerek.

Równoczesne stosowanie syrolimusa i inhibitora kalcyneuryny może zwiększać ryzyko, wywołanych działaniem inhibitora kalcyneuryny: zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej płamicy małopłytkowej lub zakrzepowej mikroangiopatii.

Zgłaszano przypadki ogniskowego, segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych.

U pacjentów otrzymujących produkt Rapamune zgłaszano również przypadki gromadzenia się płynu, w tym obrzęku obwodowego, obrzęku wskutek niedrożności naczyń chłonnych, wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego (w tym hemodynamicznie istotny wysięk u dzieci i dorosłych).

W badaniu oceniającym u biorców nerki bezpieczeństwo i skuteczność konwersji z inhibitorów kalcyneuryny na syrolimus (stężenie docelowe 12-20 ng/ml) w leczeniu podtrzymującym, wstrzymano dalsze włączanie do badania podgrupy pacjentów (n=90), u których początkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy niż 40 ml/min. W grupie leczonej syrolimusem (n=60, mediana czasu po transplantacji 36 miesięcy) zanotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, w tym: zapalenia płuc, ostrego odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu lub zgonu.

Zgłaszano przypadki torbieli jajników i zaburzeń miesiączkowania (w tym braku miesiączki i obfitych miesiączek). Pacjentki z objawowymi torbielami jajników należy poddać dalszej ocenie diagnostycznej. Częstość występowania torbieli jajników może być większa u kobiet przed menopauzą niż u kobiet po menopauzie. W pewnych przypadkach torbiele jajników i wymienione wyżej zaburzenia miesiączkowania ustąpiły po odstawieniu produktu Rapamune.

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z uwzględnieniem dawkowania porównywalnego do obecnie zatwierdzonego dawkowania produktu Rapamune u dorosłych.

Bezpieczeństwo oceniono w kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym biorców przeszczepu nerki w wieku poniżej 18 lat z dużym ryzykiem immunologicznym, zdefiniowanym jako występujący w przeszłości raz lub więcej epizod ostrego odrzucania przeszczepu i (lub) przewlekła nefropatia przeszczepu potwierdzone biopsją (patrz punkt 5.1). Podawanie Rapamune w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i kortykosteroidami wiązało się ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, zaburzeń lipidowych w surowicy krwi (w tym zwiększone stężenie trójglicerydów i cholesterolu w surowicy) oraz zakażeń układu moczowego. Badany schemat leczenia (ciągłe stosowanie Rapamune w połączeniu z inhibitorem kalcyneuryny) nie jest wskazany u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży.

W innym badaniu zamierzano ocenić u pacjentów w wieku 20 lat i młodszych bezpieczeństwo progresywnego wycofania kortykosteroidów (począwszy od 6. miesiąca po przeszczepieniu) ze schematu leczenia immunosupresyjnego wdrożonego zaraz po transplantacji, który obejmował immunosupresję pełnymi dawkami zarówno produktu Rapamune, jak i inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z indukcją bazyliksymabem. Z 274 włączonych pacjentów, u 19 pacjentów (6,9%) zgłoszono rozwinięcie poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, ang. post-transplant lymphoproliferative disorder). Spośród 89 pacjentów EBV seronegatywnych przed przeszczepieniem, u 13 pacjentów (15,6%) zgłoszono rozwinięcie PTLD. Wszyscy pacjenci, u których rozwinęło się PTLD byli w wieku poniżej 18 lat.

Ze względu na niewystarczające doświadczenie produkt Rapamune nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

## **6. Analiza ekonomiczna**

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

#### Korzyści zdrowotne

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności sirolimusu w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie oszacowania korzyści zdrowotnych nie jest możliwe, biorąc ponadto pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone) oraz fakt, że nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu.

W ocenianym wskazaniu nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania. We wskazaniu rejestracyjnym, w leczeniu początkowym (najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu) sirolimus stosowany jest schemacie w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie w dawce 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania stężeń terapeutycznych.



Koszty

Tabela 11. Koszty sirolimusu.

Źródło	Koszt 1 mg sirolimusu
Obwieszczenie MZ (marzec 2014)	17,01
Dane NFZ (2013)	■

## 7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji.

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.14.42), sirolimus jest obecnie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

W związku z brakiem danych dotyczących skuteczności klinicznej sirolimusu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii, odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów, przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012 - 2013, na podstawie danych dostarczonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Według danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta sirolimusem we wskazaniu C96.9 wynosiła 3182,81 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to ■, a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to ■.

Tabela 12. Koszty stosowania sirolimusu w przedmiotowych wskazaniach w 2013 roku

Kod rozpoznania	Liczba zgód	Wartość zgód	Ilość substancji czynnej / mg	Wartość 1 mg sirolimusu
C96.9	1	3182,81	■	■

Nie uzyskano danych na temat długości leczenia oraz liczby cykli obejmujących jedną zgodę.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie do aktualnej ceny produktów leczniczych zawierających substancję sirolimus, finansowanych ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.

Tabela 13. Zestawienie leków zawierających sirolimus refundowanych w wybranych wskazaniach na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	5909990893645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	937,18	984,04	1020,77	1018,3	ryczałt
Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990985210		461,47	484,54	509,15	509,15	

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności

Nie odnaleziono danych dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestrowanych w innych krajach.

## 7.2. Zestawienie rocznych kosztów

Oszacowania dokonano na podstawie ceny substancji na podstawie danych przesłanych przez NFZ oraz DDD wg danych WHO.

Zgodnie z danymi przesłanymi przez NFZ, całkowita liczba pacjentów w rozpoznaniu C96.9 we wszystkich rodzajach świadczeń w 2013 roku wynosiła 395 pacjentów. Wątpliwości budzi liczba pacjentów ze wskazaniem C.96.9 raportowana przez NFZ, gdyż jest ona ponad 5-krotnie wyższa od liczby zachorowań na raka mózgu raportowanego przez Krajowy Rejestr Nowotworów w ramach kodu C.96. Możliwe jest, iż dane odnoszą się do każdorazowego zakwalifikowania pacjenta do terapii, wobec czego pacjent, który w danym roku przeszedł np. 3 linie leczenia, w zestawieniu figuruje jako 3 pacjentów).

Tabela 14. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania sirolimusu dla kodu ICD -10: C96. 9

Wariant	DDD*	Cena za mg / PLN	długość leczenia w roku/dni	populacja
podstawowy	3 mg	■	60	2
minimalny	3 mg	■	30	1
maksymalny	3 mg	■	90	395

\*wg WHO, [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AA10&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA10&showdescription=yes)

## 7.3. Oszacowanie kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Sirolimus	ICD-10 C96.9: nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, nieokreślone	podstawowy	6 364,80
		minimalny	1 591,20
		maksymalny	1 885 572, 00

## 7.4. Ograniczenia

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne.

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

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania sirolimusu w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w innych krajach.

Data wyszukiwania: 18.03.2014.

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie sirolimusu w rozpoznaniach: nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone C96.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

### Problem zdrowotny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny podania sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C96.9 - nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone. Kod ICD-10 C96 opisuje następującą grupę rozpoznań:

C96 - Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.0 Choroba Letterera-Siwego

C96.1 Histiocytoza złośliwa

C96.2 Guzy złośliwe z komórek tłuszczowych

C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny

C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych

C96.9 Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednoznacznie określonych wskazań opisanych kodem C96.9.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolemowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

Produkt leczniczy Rapamune (sirolimus) jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

### Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla sirolimusa: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytrabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, kladybina, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winkrystyna, winorelbina

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono dowodów dotyczących oceny skuteczności ani oceny bezpieczeństwa sirolimusu w przedmiotowym rozpoznaniu.

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu leczniczego Rapamune wynika, że do bardzo często występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku można zaliczyć: zakażenia układu moczowego, trombocytopenię, niedokrwistość, hipokaliemię, hipofosfatemię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, hipertrójglicydemię, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunkę, zaparcie, nudności, trądzik, bóle stawów, obrzęki obwodowe, gorączkę, ból, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

### Analiza ekonomiczna

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

### Analiza wpływu na budżet

W związku z brakiem danych o skuteczności klinicznej sirolimusu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii, odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji sirolimusu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez NFZ i aktualnego obwieszczenia MZ. Sirolimus w przedmiotowym wskazaniu finansowany był do tej pory wyłącznie u jednego pacjenta w 2013 roku (brak danych o refundacji w 2012 roku). Wartość jednej udzielonej zgody na leczenie

jednego pacjenta sirolimusem we wskazaniu C96.9 wynosiła 3182,81 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to 180 mg, a więc wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to 17,68 zł.

**Rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do stosowania sirolimusu we wnioskowanym rozpoznaniu.

## 9. Piśmiennictwo

- ChPL\_Ra pamune sirolimus** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune  
**Zródła:** <http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf> (data dostępu 17.03.2014 r.);  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h171.htm> (data dostępu 17.03.2014 r.);  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human\\_orphan\\_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human_orphan_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 17.03.2014 r.);  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human\\_orphan\\_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human_orphan_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 17.03.2014 r.);
- EMA**
- FDA** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RAPAMUNE> (data dostępu 17.03.2014 r.).
- HAS** <http://has-sante.fr/>, dostęp 18.02.2014 r.
- OPDP 2013** Exceptional Access Program (EAP) Reimbursement Criteria, [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/eap\\_criteria\\_list.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/eap_criteria_list.aspx), dostęp 18.02.2014 r.
- PHARMA C 2014** PHARMAC, <http://www.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=Sirolimus&code=C2512169398>, dostęp 18.02.2014 r.
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> data dostępu: 21.03.2014□
- PUO 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2013
- Rekomendacje kliniczne**
- AHS 2013** Alberta Health Services – kwiecień 2013. Clinical Practice Guideline LYHE-002 version 8
- AHS 2009** *Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline Lyhe-006*, Alberta Health Service 2009
- ASBMT 2008** American Society for Blood and Marrow Transplantation Position Statement, The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Adults, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, tom 14, 2008, ss. 135-136
- BCSF 2011** Jones G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant, British Committee for Standards in Haematology <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x/pdf>
- BCSF 2013** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms, [http://www.bcsghguidelines.com/documents/T\\_NHL\\_guideline\\_3\\_8\\_13\\_updated\\_with\\_changes\\_accepted\\_v1\\_rg.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf)
- BCSF 2011** Jones G. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant, British Committee for Standards in Haematology <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x/pdf>
- BCSF 2013** British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms, [http://www.bcsghguidelines.com/documents/T\\_NHL\\_guideline\\_3\\_8\\_13\\_updated\\_with\\_changes\\_accepted\\_v1\\_rg.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/T_NHL_guideline_3_8_13_updated_with_changes_accepted_v1_rg.pdf)
- PBCN 2011** Pan Birmingham Cancer Network (NHS) 2011. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, [http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document\\_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline\\_for\\_the\\_management\\_of\\_acute\\_lymphoblastic\\_leukaemia\\_all\\_version\\_2\\_0.pdf](http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline_for_the_management_of_acute_lymphoblastic_leukaemia_all_version_2_0.pdf)
- BSH 2006** Milligan D. W., D. Grimwade et al. (British Society for Haematology), Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, *British Journal of Haematology*, tom 135, 2006, ss. 450-474
- DGHO 2012** <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie>
- ESMO 2013** Dreyling M. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/4/857.full.pdf+html>
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidrlines): Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2013, [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
- NCI 2013** National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidrlines): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2014, [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
- CCO 2008** Zaretsky Y., M. Crump et al., *Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients*, Cancer Care Ontario 2008
- ELN 2010** Döhner H., E. H. Estey et al., Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet, *Blood*, American Society of Hematology, tom 115, nr 3, 2010, ss. 453-474

<b>ESMO 2010</b>	Frey M. F., M. Dreyling et al., Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , tom 21, dodatek 5, 2010, ss. v158-v161
<b>GMCCN 2011</b>	Dennis M., D. Osborne et al., <i>Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia</i> , Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011
<b>PUO 2011</b>	Skotnicki Aleksander B, Zdziarska Joanna. Mastocytoza. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2011.
<b>PUO 2011</b>	Hołowiecki J., A. Hołowiecka, Ostre białaczki szpikowe, [w:] M. Krzakowski, W. W. Jędrzejczak et al. (red.), <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok</i> , tom 2, Gdańsk 2011, ss. 626-639
<b>PUO 2013</b>	Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.

## 9.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 16. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji - Embase .

Kwerenda	Liczba wyników	
1	exp rapamycin/	34834
2	Sirolimus.ti,ab,kw.	9328
3	Rapamycin.ti,ab,kw.	18891
4	I2190A.ti,ab,kw.	0
5	I 2190A.ti,ab,kw.	1
6	I-2190A.ti,ab,kw.	1
7	AY 22989.ti,ab,kw.	2
8	AY 22 989.ti,ab,kw.	0
9	AY 22-989.ti,ab,kw.	0
10	cypher.ti,ab,kw.	1128
11	perceiva.ti,ab,kw.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	43582
13	exp neoplasm/	2668556
14	"neoplasm*".ti,ab,kw.	153712
15	"Tumor*".ti,ab,kw.	1058279
16	"carcinoma*".ti,ab,kw.	501736
17	"cancer*".ti,ab,kw.	1311879
18	13 or 14 or 15 or 16 or 17	3035413
19	"unspecifi*".ti,ab,kw.	14695
20	18 and 19	3518
21	12 and 20	11

Tabela 17. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Pubmed.

Kwerenda	Liczba wyników	
11	Search (((("Sirolimus"[Mesh]) OR ((Sirolimus[Title/Abstract]) OR Rapamycin[Title/Abstract])) OR (((((I-2190A[Title/Abstract]) OR I 2190A[Title/Abstract]) OR I2190A[Title/Abstract]) OR AY 22-989[Title/Abstract]) OR AY 22 989[Title/Abstract]) OR AY 22989[Title/Abstract])) OR ((cypher[Title/Abstract]) OR perceiva[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])) AND unspecifi*[Title/Abstract]))	2
10	Search (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])) AND unspecifi*[Title/Abstract]))	2527
9	Search unspecifi*[Title/Abstract]	12949
8	Search ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])	2980231
7	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinom*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])	1951336
6	Search "Neoplasms"[Mesh]	2509502
5	Search (((("Sirolimus"[Mesh]) OR ((Sirolimus[Title/Abstract]) OR Rapamycin[Title/Abstract])) OR (((((I-2190A[Title/Abstract]) OR I 2190A[Title/Abstract]) OR I2190A[Title/Abstract]) OR AY 22-989[Title/Abstract]) OR AY 22 989[Title/Abstract]) OR AY 22989[Title/Abstract])) OR ((cypher[Title/Abstract]) OR perceiva[Title/Abstract]))	21771
4	Search (cypher[Title/Abstract]) OR perceiva[Title/Abstract]	548
3	Search (((((I-2190A[Title/Abstract]) OR I 2190A[Title/Abstract]) OR I2190A[Title/Abstract]) OR AY 22-989[Title/Abstract]) OR AY 22 989[Title/Abstract]) OR AY 22989[Title/Abstract]	7
2	Search (Sirolimus[Title/Abstract]) OR Rapamycin[Title/Abstract]	18530
1	Search "Sirolimus"[Mesh]	12310

Tabela 18. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji - Cochrane

	Wyszukiwana fraza	Wyniki
#1	ay 22989 or "ay22989" or "cypher" or "perceiva" or "rapamune" or "sirolimus"	1722
#2	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1017
#3	#7 or #8	1722
#4	unspecified malignant neoplasms (Word variations have been searched)	52
#5	#3 and #4	0

## Załącznik 1.

Załącznik 1. Tabela produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: 96.9 - Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
<b>Bleomycini sulphas</b>	Bleomedac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiolka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycynum	97,20	102,06
<b>Carboplatinum</b>	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	14,46
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,90	43,37
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47
	Carbomedac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,40	130,10
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,10
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,20	43,37
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432	102,29	107,40		
<b>Cisplatinum</b>	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		21,60	22,68

	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		37,80	39,69
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29
	Cisplatin Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		67,50	70,88
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29
	Cisplatinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31
<b>Cladribinum</b>	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01
<b>Cyclophosphamidum</b>	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1 i	72,52	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913	1010.2, Cyclophosphamidum inj. I p.o.	14,58	15,31
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71
<b>Cytarabinum</b>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum i 1011.2, Cytarabinum depocyte	42,12	44,23
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,90
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,90
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp., 5909990154715		11,03	11,58
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs, 5909990314515		42,12	44,23
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278	6318,00	6633,90		
<b>Dacarbazinum</b>	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52
	Detimedac 100 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,50	81,38
<b>Doxorubicinum</b>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum i 1014.2, Doxorubicinum liposomanum pegylatum 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	10,93	9,07
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof., 5909990235612		10,93	9,07
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07
	Caelyx, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836,00	1927,80
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,36
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,40	90,72
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,80	181,44
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15
Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386	7,34	7,71		
Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393	36,73	38,57		
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporz. konc. dyspersji do infuzji , 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), 5909990213559	4297,32	4512,19		
<b>Etoposidum</b>	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	10160, Etoposidum	15,12	8,51
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,60	17,01



	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,20	34,02
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,40	68,04
	Etoposid Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		16,20	17,01
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,8	68,04
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,2	102,06
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189	198,45
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378	396,9
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,8	379,89
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,6	759,78
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,2	385,56
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (szklana), 5909990752416		32,4	34,02
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807		575,1	603,86
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990236114		410,4	301,93
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990236213		766,8	603,86
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,50
Irinotecani hydrochloridum trihydratum	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (propyl.), 5909990645060		1965,9	2064,26
	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml (propyl.), 5909990645176		237,39	249,26
	Campto, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (propyl.), 5909990645183		651,02	683,57
	Irinotecan Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990739059		20,44	21,46
	Irinotecan Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990739066		47,19	49,55
	Irinotecan Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990013869		34,56	36,29
	Irinotecan Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990013876		64,80	68,04
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990766482		37,80	39,69
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990766499		75,60	79,38
	Irinotecan medac, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990766505		189,00	198,45
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 40 mg, 1 fiol.a 2 ml, 5909990871056		36,18	37,99
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990871087		81,00	85,05
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 7,5 ml, 5909990871124		129,60	136,08
	Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 300 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990871155		253,80	266,49
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990871162		426,60	447,93	
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936		378,00	396,90
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619	1028.2 i 1028.3 Methotrexatum inj. I p.o	16,19	16,99

	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,80	67,96
<b>Tioguaninum</b>	Lanvis, tabl., 40 mg, 25 tabl., 5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	741,64
<b>Vinblastini sulfas</b>	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol s.subs. 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80
<b>Vincristini sulfas</b>	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol s.subs. 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,50
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132,00
<b>Vinorelbium</b>	Navelbine, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1 i 1042.2, Vinorelbium inj i p.o.	648,00	612,36
	Navelbine, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916,00	3061,80
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97
	Navirel, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		745,20	612,36
	Navirel, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,40	1564,92
	Neocitec, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		64,80	61,24
	Neocitec, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		291,60	306,18
<i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych				