



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Gemcytabina
we wskazaniu:
rak komórek wątroby (C22.0)
- Program leczenia w ramach świadczenia
chemioterapii niestandardowej

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-12/2014

Warszawa, 21 maja 2014 r.

Zastosowane skróty:

- AE** – (ang. *adverse event*) zdarzenia niepożądane
- AHRQ** – Agency For Healthcare Research and Quality
- AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych
- AFP** – alfa-fetoproteina, marker raka wątrobowokomórkowego
- b/d** – brak danych
- BSC** – (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie wspomagające
- BVC** – bewacyzumab
- CCC** – (ang. *cholangiocarcinoma*) wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CT** – (ang. *clinical trial*) badanie kliniczne
- CTX** – cetuksymab
- DDD** – ang. (*defined daily dose*) dobowa dawka leku
- DXR** – doksorubicyna
- EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków
- ESMO** – European Society For Medical Oncology
- FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
- FDR** – (ang. *fixed dose rate*) ustalony wskaźnik dawkowania
- FLC** – (ang. *fibrolamellar carcinoma*) rak włóknisto-blaszkowy
- FLX** – floksurydyna
- GGT** – Gamma-glutamylotransferaza
- GEMOX** – schemat leczenia oparty na skojarzeniu gemcytabiny i oksaliplatyny
- GMC** – gemcytabina
- HAS** – Haute Autorité de Santé
- HCC** – (*hepatocellular carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy
- HBV** – (ang. *hepatitis B virus*) wirus zapalenia wątroby typu B
- HCV** – (ang. *hepatitis C virus*) wirus zapalenia wątroby typu C
- ITT** – (ang. *intention to treat analysis*) analiza populacji zgodnej z intencją leczenia
- i.v.** – (ang. *intravenous*) – dożylnie
- MDR** – (ang. *multidrug resistance*) wielolekowa oporność
- mITT** – (ang. *modified intention to treat analysis*) analiza populacji zgodnej z intencją leczenia
- MZ** – Ministerstwo Zdrowia
- n/d** – nie dotyczy
- NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network
- NCI** – National Cancer Institute
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NZGG** – New Zealand Guidelines Group
- ng** – nanogram; jednostka miary
- OR** – (ang. *odds ratio*) – iloraz szans
- ORR** – (ang. *objective response rate*) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
- OS** – (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite
- OX** – oksaliplatyna
- PLD** – (*pegylated liposomal doxorubicin*) doksorubicyna liposomalna niepegylowana
- PP** – (ang. *per protocol*) analiza populacji zgodnej z protokołem leczenia

- PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby
- PR** – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź
- PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- PUO** – Polska Unia Onkologii
- QoL** – (ang. *quality of life*) jakość życia
- RCT** – (ang. *randomized controlled trial*) badanie randomizowane
- RD** – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka
- RFA** – (ang. *radiofrequency ablation*) ablacja prądem o wysokiej częstotliwości
- RP** – Rada Przejrzystości
- SS** – (ang. *standard schedule*) standardowe dawkowanie
- SRF** – sorafenib
- TTP** – (ang. *time to progression*) czas do progresji
- TACE** – (ang. *transarterial chemoembolization*) chemoembolizacja dotętnicza
- URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
- WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia
- Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	12
2.3.1.	Interwencje	12
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	12
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	13
2.3.2.	Komparatory	16
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	17
3.	Opinie ekspertów	18
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne	19
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	22
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	23
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	23
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	25
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	37
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	38
6.1.	Analiza kliniczna	38
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	38
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	39
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	39
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	39
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	45
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	51
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	51
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	51
7.	Podsumowanie	52
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	52
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	52
8.	Piśmiennictwo.....	55

9. Załączniki	56
---------------------	----

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-04-14, MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Gemcytabina we wskazaniu określonym kodem ICD-10:

C22.0 – rak komórek wątroby

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

-
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
-

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Oceniana technologia medyczna:

Gemcytabina

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

Rak komórek wątroby

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Brak

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 – rak komórek wątroby.

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

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 11.04.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-104/DJ/14 (otrzymane dnia 14.04.2014 r.) jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień **31.05.2014 r.**

Wg ChPL Gemzar (oryginalny produkt leczniczy zawierający gemcytabinę), wskazania rejestracyjne gemcytabiny obejmują leczenie następujących typów raka:

- w skojarzeniu z cisplatyną: rak pęcherza moczowego miejscowo zaawansowany lub z przerzutami;
- gruczolakorak trzustki miejscowo zaawansowany lub z przerzutami;
- w skojarzeniu z cisplatyną: niedrobnokomórkowy rak płuc (NRRP) – leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii;
- w skojarzeniu z karboplatiną: nabłonkowy rak jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu;
- w skojarzeniu z paklitakselem: miejscowe nawroty raka piersi niekwalifikujące się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

Stosowanie gemcytabiny w leczeniu chorych na nowotwory klasyfikowane do kodu ICD-10 C22.0 wykracza poza aktualną treść dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemzar (gemcytabina). Oceniane wskazanie jest więc zastosowaniem **off-label**.

Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD-10, ChPL Gemzar

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C22.0 – rak komórek wątroby

Źródło: [WHO ICD-10]

Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*, *hepatoma*), wywodzący się z komórek hepatocytów, stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. HCC oraz wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (CCC, ang. *cholangiocarcinoma*), chociaż różnią się pod wieloma względami, to jednak w oficjalnych klasyfikacjach chorób zaliczane są do jednej grupy i mają wspólną nazwę „**pierwotny rak wątroby**”. Rzadko występującą postacią HCC jest rak włókniisto-błazkowy (FLC, ang. *fibrolamellar carcinoma*), który dotyczy młodych osób (20–30 lat); chorobę rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili rozpoznania nowotwór osiąga zwykle duże rozmiary (średnica > 10 cm).

Źródła: [www.onkologia.org.pl, PTOK 2013]

Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5. miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 3. przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Liczba zachorowań stale wzrasta i wynosi około 750 000 rocznie, przy czym 80% zachorowań dotyczy krajów Azji i Afryki. Rocznie na świecie umiera na ten nowotwór około 695 000 chorych. Rak wątrobowokomórkowy może występować w każdym wieku - w Afryce i Azji dotyczy najczęściej osób między 20. a 40. rokiem życia, natomiast w krajach o małej zachorowalności zwykle występuje między 50. a 60. rokiem życia. Na podstawie szacowanej liczby zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV,

hepatitis B virus) i C (HCV, hepatitis C virus) w Polsce oraz zachorowalności na HCC w podobnych populacjach europejskich ocenia się, że w Polsce nowotwór występuje rocznie u 2–3 tysięcy chorych (wskaźnik zachorowalności — około 5/100 tysięcy z przewagą mężczyzn).

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Tabela 1. Liczba zachorowań oraz zgonów ze względu na płeć w latach 2008-2011 w rozpoznaniu C22

	Rodzaj wskaźnika	2008		2009		2010		2011	
		M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	697	594	718	598	829	587	791	590
	Współczynnik	2,6	1,6	2,7	1,5	2,9	1,4	2,8	1,4
Liczba zgonów	Liczba	993	1013	1044	952	1058	957	1005	936
	Współczynnik	3,6	2,3	3,8	2,1	3,7	2,1	3,4	2,0

[Źródło: KRN]

Wg opinii eksperta klinicznego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Macieja Krzakowskiego, roczna zapadalność na raka komórek wątroby wynosi ok. 1500 przypadków rocznie.

Źródło: [stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą: marskość pozapalna (zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV), spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykoncepcja, anaboliki) i choroby metaboliczne wątroby - szczególnie hemochromatoza (300-krotny wzrost ryzyka).

Źródło: [PTOK 2013]

Obraz kliniczny

Procesy molekularnej patogenezy HCC są bardzo złożone i mało poznane, ale najprawdopodobniej mają odmienny przebieg w zależności od tego, czy nowotwór powstaje w wątrobie marskiej ze współistniejącą infekcją wirusową, uszkodzonej toksycznie alkoholem czy też w prawidłowym mięszu.

W początkowych okresach rozwoju objawy kliniczne HCC mogą być podobne do obserwowanych u chorych w przebiegu marskości o podobnym zaawansowaniu bez współwystępowania nowotworu. W późniejszym okresie objawem nowotworu może być szybkie i pozbawione uchwytnych przyczyn pogorszenie czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczką, wodobrzusza lub encefalopatii. Objawy zależne od nowotworu (ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia i osłabienie) pojawiają się zwykle w znacznie zaawansowanym okresie choroby. Bardzo rzadko pierwsze objawy HCC wynikają z krwawienia do jamy otrzewnej z brzeźnie położonego guza lub wiążą się z przerzutami do innych narządów.

Źródła: [Krzakowski 2009, Potemski 2009]

Diagnostyka

Rozpoznanie powinno być oparte na ocenie stanu klinicznego łącznie z obrazowaniem i badaniem mikroskopowym. Czułość rozpoznawania HCC w ultrasonografii u chorych z marskością wątroby ocenia się na poziomie 75–90%. Polecanym badaniem w wykrywaniu HCC jest tomografia komputerowa z obrazowaniem w fazach tętnicznej, żyłnej wrotnej i równowagi. Ze względu na koszty i dostępność badań metodą możliwą do zaakceptowania jest ocena stężenia AFP, przy czym należy przyjąć progową wartość 200 ng/ml lub większą. Patomorfologiczna ocena stanowi ostatni etap rozpoznawania HCC i obejmuje podstawowe metody mikroskopowej diagnostyki – cytologiczne badanie materiału uzyskanego za pomocą cienkoigłowej biopsji guza i histologiczne badanie wycinka tkankowego z guza.

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009, Szurowska 2011]

Leczenie i cele leczenia

Resekcja jest leczeniem z wyboru u chorych z ograniczeniem choroby do jednej okolicy wątroby i jej prawidłową czynnością oraz nieobecnością cech wrotnego nadciśnienia. Przeszczepienie wątroby stanowi najlepszą metodę w przypadku niewielkich zmian stwierdzonych w przebiegu marskości wątroby. Chemoembolizacja i termoablacja są skutecznymi metodami postępowania w przypadku niewielkich zmian o średnicy do 3 cm w przypadku braku możliwości ich resekcji lub przed transplantacją wątroby. Systemowa chemioterapia ma niewielką wartość, natomiast zastosowanie sorafenibu – drobnocząsteczkowego inhibitora angiogenezy – może przedłużyć czas przeżycia u wybranych chorych. Niewydolność wątroby (kategoria C

wg skali Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Tabela 2. Klasyfikacja wydolności wątroby według Child-Pugh

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Stężenie albumin [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Wodobrzusze	Brak	Niewielkie	Umiarkowane
Encefalopatia	Brak	Stopień I–II	Stopień III–IV
Wskaźnik INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Kategoria wg Child-Pugh	Łączna suma punktów		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Źródło: [PTOK 2013]

Tabela 3. Klasyfikacja barcelońska chorych na HCC wraz z ocenianymi parametrami

Kategoria	Stan sprawności wg WHO ^A	Guz	Klasyfikacja wg Okudy ^B	Stan wątroby wg Child-Pugh	Sposób leczenia
A (stadium wczesne)	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	A-B	Leczenie radykalne (30%); 5-letnie przeżycia 40-70%
B (stadium pośrednie)	0	>5 cm lub liczne	I-II	A-B	Badania randomizowane; mediana przeżycia: 11-20 miesięcy
C (stadium zaawansowane)	1-2	Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe	I-II	A-B	
D (stadium końcowe) ^C	3-4	dowolny	III	C	Leczenie objawowe

^A 0: sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, 2: zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia, 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia, 4: konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień [strona KO w Olsztynie]; ^B grupa I: brak niekorzystnych czynników, grupa II: 1-2 niekorzystne czynniki, III: 3-4 niekorzystne czynniki (czynnik niekorzystny: guz > 50% mięszu, wodobrzusze, stężenie albuminy w surowicy < 3 g/dl, stężenie bilirubiny w surowicy > 3 mg/dl) [PTOK 2013]; ^C do zaliczenia chorego do tej kategorii wystarczy spełnienie jednego z czynników (stanu sprawności, stopnia wg Okudy lub kategorii C wg Child-Pugh)

Źródło: [PTOK 2013]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, ponieważ choroba jest najczęściej rozpoznawana w stadium zaawansowanym.

Okres latencji pomiędzy ekspozycją na działanie HBV lub HCV (czynników ryzyka w rozwoju HCC) a powstaniem nowotworu wynosi 30-50 lat, a przewlekłe nadużywanie alkoholu skraca go. Wzrost HCC jest stosunkowo powolny. Sekwencja przemiany od guzka regeneracyjnego w marskości przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele miesięcy, a wzrost zmiany niewykrywalnej w badaniach obrazowych do ogniska o średnicy około 2 cm trwa 4-12 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikującym się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Roczna umieralność z powodu tego typu nowotworu jest zbliżona do współczynnika zachorowalności.

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji • Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa) • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej

Źródło: [stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Ocenianą substancją leczniczą jest gemcytabina, dostępna w Polsce w postaci 25 produktów leczniczych, wymienionych w Rozdz. 1 niniejszego raportu, spośród których produktem oryginalnym jest Gemzar.

Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania: dFdCDP i dFdCTP. Pierwszy z nich – dFdCDP - hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, w szczególności stężenie dCTP. Drugi z nich – dFdCTP – konkuruje z dCTP o wbudowywanie w nić DNA (zjawisko samowzmocnienia).

Wyżej opisane świadczenie stosowane w pozarejestryjnym wskazaniu zaklasyfikowanym wg ICD-10 do kodu C22.0 finansowane jest w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. Dodatkowe informacje o produkcie leczniczym oraz zagadnienia rejestracyjne opisane są w rozdziale 2.3.1.

Źródło: [ChPL Gemzar]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego HCC nie jest metodą użyteczną w praktyce klinicznej, co wynika z niskiej wrażliwości na działanie cytotoksycznych leków w związku z częstą nadekspresją genu wielolekowej oporności (MDR, *multidrug resistance*). Jak podają źródła, **leki cytotoksyczne nowej generacji, w tym gemcytabina, nie poprawiają wyników leczenia HCC.**

Wg opinii eksperta klinicznego, prof. Krzakowskiego, wnioskowana technologia medyczna nie ma w praktyce przełożenia na pozytywne efekty zdrowotne w przedmiotowym wskazaniu.

Źródło: [PTOK 2013, Krzakowski 2009, stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Przegląd literatury fachowej, analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz stanowisko eksperckie w przedmiotowej sprawie prof. Macieja Krzakowskiego sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Ww. źródła podają, że w leczeniu systemowym HCC najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami są sorafenib oraz doksorubicyna. Niemniej jednak, brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania GMC z innym aktywnym komparatorem. Wyjątkiem jest jedno badanie fazy II, włączone do niniejszej analizy, porównujące GMC z aktywnym komparatorem – floksurydyną. Substancja ta nie znajduje się jednak na liście leków refundowanych, nie jest również obecna na liście leków dopuszczonych do obrotu na terytorium RP. W związku z powyższym floksurydyna nie została uznana za technologię alternatywną dla gemcytabiny. Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla gemcytabiny w leczeniu chorych na HCC jest niemożliwe.

Poza tym, należy podkreślić, że **podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.**

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego

	prof. Krzakowski
Zapadalność	ok. 1500 rocznie
Chorobowość	„Nie potrafię ocenić z uwagi na różnorodność naturalnego przebiegu raka wątrobowokomórkowego w różnych stadiach zaawansowania oraz w zależności od klinicznej charakterystyki.”
Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	„Nie dotyczy – finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego nie jest uzasadnione.”

Źródło: [stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

W tabeli poniżej zebrano podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii.

Tabela 6. Opis ocenianej interwencji

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

Źródło: ChPL Gemzar

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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

Źródło: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008092349688/anx_49688_pl.pdf, ChPL Gemzar]

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

Źródło: [<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksemem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

Źródło: [ChPL Gemzar]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie MZ dotyczy jednego wskazania *off-label*, w którym obecnie dopuszczone jest stosowanie gemcytabiny w ramach chemioterapii niestandardowej: C22.0 – rak komórek wątroby.

Źródło: [korespondencja MZ]

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

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

Źródło: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=348]

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

- nowotwór złośliwy brodawki Vatera (brodawki większej dwunastnicy) – C24.1,
- rak nerkowo-komórkowy i rak miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakowatym w stadium zaawansowanym – C64,
- rak nerkowo-komórkowy wywodzący się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym – C65,
- gładkokomórkowy mięsak trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym – C54.8,
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina) – ICD-10: C81,
- chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) – ICD-10: C82; chłoniak nieziarniczny rozlany – ICD-10: C83,
- obwodowy i skórny chłoniak z komórek T – ICD-10: C84,
- inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego – ICD-10: C85.

Szczegóły dotyczące powyższych wskazań przedstawiono w rozdz. 2.3.1.5.

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

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Substancja czynna gemcytabina nie była dotąd oceniana w rozpatrywanym wskazaniu. Przedmiotową substancję oceniano natomiast trzykrotnie w innych wskazaniach, które wymienione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące substancji czynnej gemcytabina

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

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

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3.2. Komparatory

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: rak komórek wątroby w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	W Polsce chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego raka wątrobowo-komórkowego otrzymują w ramach paliatywnego leczenia systemowego doksorubicynę (wyłącznie w skojarzeniu z fluorouracylem) oraz sorafenib.	Nie dotyczy – finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowo-komórkowego nie jest uzasadnione.	Najtańszą technologią stosowaną w ramach paliatywnego leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka wątrobowo-komórkowego jest stosowanie doksorubicyny w monoterapii.	Najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowo-komórkowego jest sorafenib, który może być stosowany u wybranych chorych (kryteria wynikające z odpowiedniego stanu sprawności i zachowanej czynności wątroby).	Zalecaną metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowo-komórkowego jest sorafenib (lek może być stosowany u wybranych chorych – kryteria wynikające z odpowiedniego stanu sprawności i zachowanej czynności wątroby) oraz doksorubicyna.

Źródło: [stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

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

Stanowiska i rekomendacje Agencji wydane w sprawie refundacji sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) ocenianego we wskazaniu rak komórek wątroby (ICD-10: C22.0) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r. oraz Rekomendacja Prezesa RP nr 79/2012 w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafenib), EAN 5909990805594, we wskazaniu leczenia raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowo komórkowego”. Rada uważa jednocześnie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Rada zwraca uwagę, że główną zmianą projektu programu lekowego, w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowo komórkowego ustalonym zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (a nie jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). (...) W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czasy przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Rada uważa także, że nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowo komórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). (...)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) tabl. powł., 200 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169 w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Llovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka).(...)”</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do siedmiu ekspertów. Sześciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania gemcytabiny we wskazaniu: rak komórek wątroby

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	„Nie dotyczy – finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego nie jest uzasadnione na podstawie dowodów o charakterze naukowym.”	„Finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego nie jest uzasadnione, ponieważ dostępne dowody o charakterze naukowym nie wskazują na przeciwnowotworową aktywność wymienionego leku.”	„Finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego nie jest uzasadnione, ponieważ dostępne dowody o charakterze naukowym nie wskazują na przeciwnowotworową aktywność wymienionego leku.”

Źródło: [stanowisko eksperta – prof. Krzakowski]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 8 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniu rak komórek wątroby (ICD-10 C22.0). W trakcie wyszukiwania użyto słów kluczowych w języku polskim i angielskim: *rak komórek wątroby, rak wątrobowokomórkowy, (hepatocellular carcinoma, hematoma, HCC)*.

Przeszukano następujące źródła danych:

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

W toku wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne 11 instytucji i towarzystw naukowych, poświęcone tematyce leczenia raka komórek wątroby.

Cały proces leczenia jest złożony i zależy od poziomu zaawansowania choroby. Jak wynika z odnalezionych dokumentów, najskuteczniejszym rodzajem terapii wśród chorych na HCC jest leczenie chirurgiczne (w postaci resekcji lub transplantacji wątroby), które jako jedyne może doprowadzić do całkowitego wyleczenia. W leczeniu HCC przydatne są także następujące metody lokalnej ablacji: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*), ablacja laserowa, krioablacja i chemoembolizacja tętnicza (TACE, *transarterial chemoembolization*). Wartość leczenia systemowego, w tym chemioterapii dożylniej jest niewielka. W związku z faktem, że niniejszy raport poświęcony jest ocenie świadczenia opieki zdrowotnej w ramach chemioterapii niestandardowej, uznano za właściwe przedstawienie szczegółowych wytycznych dotyczących wyłącznie leczenia pacjentów w zaawansowanych i terminalnych stadiach choroby, gdy inne opcje terapeutyczne zostały wykorzystane.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w stadium zaawansowanym

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwzględnienie GMC w wytycznych
Polska	PUO, 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe – niewielka wartość terapeutyczna; stosowane wśród pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, lub gdy po takim leczeniu nastąpiła u nich progresja choroby. Chemioterapia i radioterapia nie są wskazane <ul style="list-style-type: none"> ○ Sorafenib u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby nieznacznie wydłuża czas przeżycia; ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. ○ Dokсорubicyna – powszechne zastosowanie w przeszłości przy braku dowodów naukowych na jej skuteczność ○ Wielolekowa CTH – zwiększenie częstości odpowiedzi kosztem większej toksyczności przy jednoczesnym braku poprawy rokowania • Leczenie objawowe – dla pacjentów ze stopniem C na skali Child-Pugh 	NIE
	PTH, 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa lub przeczłuszczająca chemioterapia nie jest rekomendowana • Sorafenib – wskazany w zaawansowanym stadium HCC (stopień C) • Leczenie objawowe – chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień D) http://www.pasl.pl/recommendations/index 	NIE
Europa	EASL-EORTC, 2011 ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib – zalecany jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, w stadium C skali barcelońskiej lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoreginalnych (stopień rekomendacji 1A) • BSC lub włączenie do badań klinicznych – w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności SRF (brak terapii zalecanej jako druga linia po niepowodzeniu SRF) (stopień rekomendacji 2B) • Opieka paliatywna – pacjenci w stadium D skali barcelońskiej (stopień rekomendacji 2B) http://www.easl.eu/assets/application/files/d38c7689f123edf_file.pdf 	TAK Gemcytabina wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii; brak jednoznacznej rekomendacji.
	ESMO-ESDO, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib - zalecany jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z prawidłowo zachowaną funkcją wątroby (stadium C wg BCLC) lub w przypadku choroby średniozaawansowanej, z progresją po TACE (stopień rekomendacji 1A) • BSC lub włączenie do badań klinicznych – zalecane po niepowodzeniu terapią sorafenibem http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii41.full.pdf+html 	TAK Gemcytabina wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego w skojarzeniu z oksaliplatyną (schemat GEMOX); brak jednoznacznej rekomendacji.
	ESMO, 2010	<p>Chemioterapię lub BSC należy rozważyć w przypadku braku możliwości leczenia lokoregionalnego, nie jest jednak zalecana jako terapia standardowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib (stopień C wg skali Child-Pugh) • BCS (stopień D wg skali Child-Pugh) http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v59.full.pdf+html 	NIE

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwzględnienie GMC w wytycznych
Wielka Brytania	BSG, 2002 ²	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe za pomocą standardowych substancji powinno być oferowane jedynie w ramach badań klinicznych (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A) • Substancją wymienioną jako najskuteczniejsza w ramach chemioterapii jest doksorubicyna. Bardziej agresywne schematy mogą powodować zmniejszenie czasu przeżycia http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/hcc.pdf 	NIE
USA	NCCN, 2013	<p>Pacjenci z guzem nieoperacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib – stopień A lub B w skali Child-Pugh, • Chemioterapia w połączeniu z radioterapią – tylko w kontekście badań klinicznych, • Włączenie do badań klinicznych, • Leczenie wspomagające, • Chemioterapia systemowa lub dotętnicza – w zakresie badań klinicznych. <p>Pacjenci z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib – stopień A lub B w skali Child-Pugh, • Leczenie wspomagające, • Włączenie do badań klinicznych. <p>http://www.lcgdbzz.org/UpFiles/Article/2013614145852.pdf</p>	NIE
	AASLD, 2011	<p>Sorafenib – zalecany w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji przy zachowaniu funkcji wątroby. https://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf</p>	NIE
Australia	AHS, 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib lub udział w badaniach klinicznych (jeśli są dostępne) – stopień A w skali Child-Pugh • BSC (pacjenci z niewydolnością wątroby) – stopień C w skali Child-Pugh (paliatywna chemioterapia może negatywnie wpływać na stan pacjenta) http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf 	NIE

¹ Stopnie rekomendacji: 1A – silna rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach naukowych; 2B – słaba rekomendacja oparta na średniej jakości dowodach naukowych

² Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z metaanalizy RCT lub z co najmniej jednego RCT; stopień rekomendacji: A – wymaga co najmniej jednego RCT dobrej jakości w przedmiotowym temacie

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

- HAS - Haute Autorité de Santé;
- SMC - Scottish Medicines Consortium;
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence;
- MSAC - Medical Services Advisory Committee;
- UK Department of Health;
- GMMM–NTS Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania gemcytabiny (oryginalny produkt leczniczy Gemzar) ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestacyjnym: rak komórek wątroby.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną gemcytabina są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Leki te są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną *gemcytabina*, finansowanych ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Finansowane wskazania określają załączniki C.28.a oraz C.28.b do Obwieszczenia MZ (powyższe załączniki znajdują się w Załączniku 5 oraz 6 do niniejszego raportu).

Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną *gemcytabina* wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania		Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania		Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemliquad, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquad, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>)

Aktualnie, w rozpatrywanym wskazaniu (ICD-10: C22.0 – rak komórek wątroby) produkty lecznicze zawierające substancję czynną gemcytabina finansowane mogą być jedynie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Do dnia złożenia niniejszego raportu Narodowy Fundusz Zdrowia nie przekazał Agencji danych odnośnie finansowania produktów leczniczych zawierających w swym składzie substancję czynną gemcytabina (prośba pismem znak: AOTM-RK-079-27(22)/MAW/2013 z dnia 22 kwietnia 2014 r.).

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C22.0, finansowanych w ramach katalogu chemioterapii. Tabela przedstawia wszystkie dostępne w ramach katalogu chemioterapii opcje terapeutyczne w rozpoznaniu C22.0 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53).

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,67	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatne	0
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	bezpłatne	0
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatne	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	bezpłatne	0
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	bezpłatne	0
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	bezpłatne	0
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	bezpłatne	0
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158	1080.0, Temozolomidum	218,16	229,07	150,82	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172	1080.0, Temozolomidum	1090,8	1145,34	754,11	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196	1080.0, Temozolomidum	2727	2863,35	1885,28	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219	1080.0, Temozolomidum	1527,12	1603,48	1055,75	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233	1080.0, Temozolomidum	1963,44	2061,61	1357,4	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,27	37,71	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0	

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082	1080.0, Temozolomidum	27	28,35	28,35	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105	1080.0, Temozolomidum	108	113,4	113,4	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136	1080.0, Temozolomidum	518,4	544,32	544,32	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150	1080.0, Temozolomidum	756	793,8	793,8	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174	1080.0, Temozolomidum	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198	1080.0, Temozolomidum	1447,2	1519,56	1519,56	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	bezpłatne	0
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	bezpłatne	0
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8	bezpłatne	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatne	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	bezpłatne	0
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	1564,92	bezpłatne	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24	bezpłatne	0
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>)

Do dnia złożenia niniejszego raportu Narodowy Fundusz Zdrowia nie przekazał Agencji danych odnośnie finansowania substancji czynnych w rozpoznaniu według kodu ICD-10: C22.0 (prośba pismem znak: AOTM-RK-079-27(22)/MAW/2013 z dnia 22 kwietnia 2014 r.).

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

Brak danych.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa gemcytabiny w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (dostęp przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 maja 2014 r. Strategia obejmowała wszystkie doniesienia opublikowane do dnia wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Strategię wyszukiwania oparto na słowach kluczowych uwzględniających przedmiotową jednostkę chorobową oraz ocenianą technologię. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami ani punktami końcowymi. Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie, zastosowano indeksację synonimów MeSH oraz Thesaurus. Ze względu na dużą liczbę publikacji otrzymanych w bazie PubMed oraz Embase wyniki zawężono do przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz randomizowanych badań klinicznych, podczas gdy w bazie Cochrane Library nie stosowano ograniczeń w stosunku do metodyki. W trakcie przeprowadzanej wyszukiwania nie stosowano innych automatycznych filtrów, w związku z powyższym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Strategie wyszukiwania zaimplementowane do wymienionych baz informacji medycznej przedstawiono w Załącznikach do niniejszego raportu. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa z odnalezionych publikacji klinicznych w celu zidentyfikowania dodatkowych publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono dowody przytoczone w pismach nadesłanych przez ekspertów. Kryteria selekcji badań opisano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji zidentyfikowanych publikacji na podstawie schematu PICO

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na raka komórek wątroby.	Chorzy z jednostkami chorobowymi innymi niż zawierające się w kryteriach włączenia, w tym nowotwory przewodów żółciowych.
Interwencja	Gemcytabina (nazwa oryginalnego produktu: Gemzar).	Inne niż gemcytabina.
Komparator	Brak ograniczeń.	Brak ograniczeń.
Wyniki	Brak ograniczeń.	Brak ograniczeń.
Metodyka	Przeгляд systematyczny z metaanalizą, przegląd systematyczny. W przypadku nieodnalezienia ww. badań wtórnych: badanie kliniczne II lub III fazy.	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; artykuły pogładowe, opinie; badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej; opisy przypadków; doniesienia w postaci abstraktów (za wyjątkiem wyników badań III fazy).
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w językach: angielskim, polskim; badania na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia; badania publikowane w formie abstraktu lub posteru; badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych.

Źródło: opracowanie własne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 467 publikacji, w tym 239 w bazie PubMed, 114 w bazie Embase oraz 114 w bazie Cochrane Library. W wyniku usunięcia duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano 20 publikacji dotyczących terapii gemcytabiną pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Ostatecznie, na podstawie analizy pełnych tekstów, do przeglądu włączono 10 prób klinicznych II fazy. Jedną publikację zidentyfikowano w wyniku przeglądu spisów piśmiennictwa włączonych do analizy prób klinicznych.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad gemcytabiną, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov. Odnaleziono informacje o dwóch trwających jednoramiennych próbach klinicznych II fazy, poddających badaniu GMC w rozpatrywanym wskazaniu w skojarzeniu z sorafenibem i cisplatyną oraz z oksaliplatyną i erlotynibem. Zidentyfikowano

również jedno badanie III fazy, które zostało przerwane przed jego planowym zakończeniem. Jego przedmiotem było zbadanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną w porównaniu do cisplatyny skojarzonej z lipiodolem lub do braku leczenia w ocenianym wskazaniu. Ponadto, odnaleziono dwa badania, w których obok gemcytabiny analizowano również skuteczność sorafenibu. Pierwsze z nich, jednoramienne, badało skojarzenie wymienionych substancji, natomiast drugie z nich porównywało efektywność kliniczną sorafenibu w monoterapii względem sorafenibu w skojarzeniu z gemcytabiną oraz oksaliplatyną. Nieznany jest status wymienionych badań.

Tabela 15. Zestawienie badań klinicznych dotyczących terapii pacjentów z HCC za pomocą schematów zawierających gemcytabinę

Indentyfikator	Interwencje	Faza	Status	Uwagi
NCT00808145	Sorafenib, Gemcytabina, Cisplatyna	II	W toku; nierekrutujące pacjentów	-
NCT00470340	Brak leczenia Vs. Cisplatyna, Lipiodol Vs. Oksaliplatyna, Gemcytabina	III	Przerwane (podczas badania)	Warunkiem włączenia do badania była zdiagnozowana marskość wątroby wśród leczonych na HCC pacjentów.
NCT00844688	Sorafenib, Gemcytabina	II	Nieznany	-
NCT00832637	Oksaliplatyna, Erlotinib, Gemcytabina	II	W toku; nierekrutujące pacjentów	Bada grupa, oprócz pacjentów z HCC obejmowała również chorych z nowotworami dróg żółciowych.
NCT00941967	Sorafenib Vs. Sorafenib, Gemcytabina, Oksaliplatyna	II	Nieznany	Rak wątrobowokomórkowy niekwalifikujący się do transplantacji wątroby.

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

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

W toku wyszukiwania nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia określone schematem PICO (patrz – Tab. 14).

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej oraz weryfikacji spisu ich piśmiennictwa odnaleziono łącznie 11 prób klinicznych II fazy spełniających kryteria włączenia do przeglądu, spośród których tylko w dwóch przypadkach badano efektywność kliniczną gemcytabiny w monoterapii (publikacja Yang 2000 oraz publikacja Guan 2003, będąca badaniem dwuramiennym, porównującym różne szybkości podawania GMC). Badania te stanowią główny przedmiot zainteresowania w analizie skuteczności klinicznej. Kolejnych 6 badań testuje efektywność kliniczną gemcytabiny w skojarzeniu z jedną substancją (cisplatyną, dwa badania z oksaliplatyną, sorafenibem, doksorubicyną lub doksorubicyną liposomalną pegylowaną, odpowiednio: Chia 2008, Louafi 2006, Taieb 2006, Naqi 2014, Yang 2002 oraz Lombardi 2011), w tym jedno badanie zostało zaprojektowane jako dwuramienne, porównujące różne dawki GMC skojarzonej z OX – Taieb 2003), 2 kolejne badania badają natomiast skuteczność terapii gemcytabiną w skojarzeniu z dwoma substancjami (oksaliplatyna + cetuksymab – Asnacios 2008 lub oksaliplatyna + bewacyzumab – Zhu 2006). Ostatnie z badań jako jedyne z włączonych do analizy głównej skuteczności klinicznej jest dwuramienną próbą z aktywnym komparatorem, porównującą skuteczność gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (GEMOX) z floksurydyną (FLX) skojarzoną z oksaliplatyną (Zhi 2009). Kolejną cechą odróżniającą je od pozostałych zidentyfikowanych prób jest podanie substancji w ramach procedury TACE. Efektywność kliniczną w wymienionym badaniu oceniono na podstawie analizy częściowej (ang. *interim analysis*), ze względu na pojawienie się dwóch raportów stwierdzających brak zauważalnych efektów leczenia gemcytabiną

stosowaną w monoterapii. Na podstawie wyników z analizy częściowej podjęto decyzję o zaprzestaniu włączania pacjentów do badania.

Z powodu braku dostępności dowodów o wyższej jakości i wiarygodności zdecydowano się na włączenie do analizy wyników przedstawionych powyżej badań II fazy. Ze względu na powyższe nie przedstawiono jednak szczegółowej analizy dostępnych dowodów, a prezentację dostępnych danych ograniczono do opisowego zestawienia kluczowych wyników i wniosków autorów zidentyfikowanych prób klinicznych (Tabela 17).

Tabela 16. Metodyka włączonych do analizy prób klinicznych II fazy

Badanie	Metodyka	Badane interwencje	Populacja	N	Badane punkty końcowe
GMC w monoterapii					
Yang 2000 (X 1998 – IV 1999)	prospektywne, jednoramienne nRCT II fazy	GMC (1250 mg/m ²) podawana przez 3 tyg. w ciągu 4-tygodniowego cyklu leczenia	Pacjenci z zaawansowanym HCC wrażliwym na chemioterapię	28 (ITT)	<u>pierwszorzędowy</u> : odpowiedź na leczenie <u>drugorzędowe</u> : czas do progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, czas przeżycia
Cel: ocena skuteczności i toksyczności terapii gemcytabiną					
Guan 2003 (nieznany okres badania)	prospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe RCT II fazy (wyniki przedstawione dla analizy częściowej (<i>interim analysis</i>))	GMC (1250 mg m ⁻² infuzja dożylna w dniu 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu) SS : infuzja w czasie 30 min FDR : infuzja w czasie 10 mg m ⁻² min ⁻¹	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym HCC lub z odległymi przerzutami, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, którzy nie poddawani byli wcześniejszej terapii systemowej	50/48 (ITT/mITT): SS: 25 FDR: 25/23	<u>pierwszorzędowy</u> : wskaźnik odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba postępująca, czas trwania odpowiedzi i choroby stabilnej, czas do progresji, czas przeżycia) <u>drugorzędowe</u> : wybór skutecznego schematu dawkowania GMC na podstawie wskaźnika aktywność/toksyczność
Cel: ocena wskaźnika odpowiedzi na leczenie gemcytabiną stosowaną w różnych schematach dawkowania					
GMC w terapii skojarzonej					
Taieb 2003 (VII 2001 – XII 2001)	prospektywne, dwuramienne, dwuśrodowe nRCT II fazy	GEMOX-1: GMC (1000 mg/m ² jako infuzja dożylna w 1. dniu cyklu) + OX (100 mg/m ²) vs. GEMOX-2: GMC (1500 mg/m ² w infuzji dożylnej w 1. dniu cyklu) + OX (85 mg/m ²) (cykl= 2 tygodnie)	Pacjenci z zaawansowanym HCC	21 (ITT)	odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna, progresja choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie
Cel: ocena skuteczności i tolerancji na leczenie dwóch schematów dawkowania w ramach skojarzonej terapii gemcytabiną i oksaloplatyną oraz wybór najlepszego schematu do kolejnych badań II fazy					
Zhi 2009 (X 2005 – X 2008)	prospektywne, dwuramienne, RCT II fazy randomizacja metodą zaklejonnych kopert	GMC (1600 mg) + OX (200 mg) vs. FLX (1000 mg) + OX (200 mg) + gliadyna i jodolipol w obydwu ramionach badania jako substancje embolizujące w procedurze TACE	Pacjenci z wrażliwym na leczenie, nieoperacyjnym HCC, nie poddawani wcześniejszej terapii systemowej.	122 (ITT) GMC+OX: 60 FLX+OX: 62	<u>pierwszorzędowy</u> : przeżycie wolne od progresji choroby, czas do progresji choroby <u>drugorzędowe</u> : przeżycie całkowite, toksyczność hematologiczna, neurotoksyczność, funkcja wątroby
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa gemcytabiny skojarzonej z oksaloplatyną w porównaniu do floksourydyny stosowanych w ramach procedury TACE					
Yang 2002¹ (XI 1999 – X 2000)	prospektywne, jednoramienne nRCT I/II fazy	GMC (1025mg/m ²) podawana 1. i 8. dnia cyklu leczenia + DXR (30 mg/m ²) podawana 1. dnia cyklu (cykl = 3 tygodnie)	Pacjenci z zaawansowanym HCC wrażliwym na chemioterapię	35/34 (ITT/mITT) (14+21) ²	odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, nieznaczna odpowiedź, progresja choroby, choroba stabilna, bezpieczeństwo
Cel: ocena odpowiedzi na leczenie i profilu bezpieczeństwa terapii gemcytabiną w skojarzeniu z doksorubicyną					
Lombardi 2011 (XI 2003 – V 2004)	prospektywne, otwarte, jednoramienne, jednoośrodkowe nRCT II fazy	GMC (1000 mg/m ²) podawana 1. i 8. dnia cyklu leczenia + PLD (30 mg/m ²) podawana 1. dnia cyklu (cykl = 4 tygodnie)	Pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HCC	41 (ITT)	<u>pierwszorzędowy</u> : wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie <u>drugorzędowe</u> : czas do progresji choroby, przeżycie całkowite, toksyczność

Badanie	Metodyka	Badane interwencje	Populacja	N	Badane punkty końcowe
Cel: ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa skojarzonej terapii gemcytabiną i doksorubicyną liposomalną pegylowaną					
Chia 2008 (V 2002 – XI 2004)	prospektywne, otwarte, jednoramienne, jednośrodkowe nRCT II fazy	GMC (1000 mg/m ²) + CISPL (25 mg/m ²) podawane 1. i 8. dnia cyklu leczenia (cykl = 3 tygodnie)	Pacjenci z nieoperacyjnym lub zaawansowanym HCC wrażliwym na chemioterapię	25 (ITT) (15+10) ³	<u>pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie <u>drugorzędowe:</u> czas do progresji choroby, toksyczność
Cel: ocena aktywności i tolerancji leczenia gemcytabiną skojarzoną z cisplatyną					
Louafi 2006 (V 2002 – IX 2004)	prospektywne, dwuśrodkowe, jednoramienne nRCT II fazy	GMC (1000 mg/m ²) podawana 1. dnia cyklu + OX (100 mg/m ²) podawana 2. dnia cyklu (cykl = 2 tygodnie)	Pacjenci z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym HCC	34/32 (ITT/mITT) podgrupa OH: 13 pacj., podgrupa non-OH: 21 pacj. ⁴	<u>pierwszorzędowe:</u> odpowiedź całkowita <u>drugorzędowe:</u> odpowiedź częściowa, stabilna choroba, progresja choroby, nieznaczna odpowiedź
Cel: ocena działania gemcytabiny skojarzonej z oksaliplatyną (schemat GEMOX)					
Naqi 2014 (IX 2008 – XII 2009)	prospektywne, otwarte, wielośrodkowe, jednoramienne nRCT II fazy, studium wykonalności	SRF (400 mg) podawany 2 razy dziennie + GMC (1000 mg/m ²) podawana w 1., i 8. dniu cyklu (cykl = 4 tygodnie)	Pacjenci z zaawansowanym HCC wrażliwym na chemioterapię	30/18 (ITT/PP)	<u>pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie <u>drugorzędowe:</u> bezpieczeństwo
Cel: ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej gemcytabiny i sorafenibu					
Zhu 2006 (V 2004 – II 2005)	prospektywne, jednoramienne nRCT II fazy	BVC (10 mg/kg) podawany 1. dniu pierwszego cyklu; w kolejnych cyklach podawany 1. i 15. dnia cyklu) + GMC (1000 mg/m ²) podawany w 2 i 16 dniu cyklu + OX (85 mg/m ²) podawany w 2 i 16 dniu cyklu (1. cykl = 28 dni; kolejne cykle= 28 dni)	Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym HCC, którzy byli poddani ≤ 2 cyklom leczenia	33/30 (ITT/mITT)	<u>pierwszorzędowe:</u> czas bez progresji choroby <u>drugorzędowe:</u> toksyczność terapii, wskaźnik odpowiedzi, przeżycie całkowite
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (schemat GEMOX)					
Asnacios 2008 (XI 2005 – X 2006)	prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe nRCT II fazy	CTX (400mg/m ² w 1. dawce podanej 1. dnia chemioterapii, następnie cotygodniowo 250 mg/m ²) + GMC (1000 mg/m ²) 1. dnia cyklu + OX (100 mg/m ²) 2. dnia cyklu (cykl = 2 tygodnie)	Nieleczeni pacjenci z udokumentowanym, zaawansowanym, postępującym HCC	45 (ITT)	<u>pierwszorzędowe:</u> obiektywny wskaźnik odpowiedzi (jako suma odpowiedzi całkowitych i częściowych) <u>drugorzędowe:</u> czas bez progresji choroby, przeżycie całkowite
Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną (schemat GEMOX)					

¹ Zaprezentowane dane dotyczą II fazy przeprowadzonego CT; pierwsza faza badania obejmowała 15 pacjentów, którzy przyjmowali GMC w dawce 1000-1250 mg/m² oraz DXR w dawce 30-60 mg/m²; ² dwustopniowy przebieg II fazy badania: 14 pacjentów leczonych na pierwszym etapie, a kolejna grupa 21 pacjentów włączona jeśli co najmniej 3 pacjentów wykaże odpowiedź na leczenie; ³ dwustopniowy przebieg II fazy badania: 15 pacjentów leczonych na pierwszym etapie, kolejna grupa 10 pacjentów włączona, jeśli co najmniej 2 pacjentów wykaże odpowiedź na leczenie; ⁴ wyniki badania zostały przedstawione z uwzględnieniem podziału ze względu na podłoże HCC: podgrupa OH – choroba wątroby związana ze spożyciem alkoholu; non-OH – choroba wątroby niezwiązana ze spożyciem alkoholu

Tabela 17. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy (podano liczebności pacjentów uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej)

Podsumowanie wyników	Wnioski autorów badania
Yang 2000: N=28 (gemcytabina)	
Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast odpowiedź częściową, trwającą od 8 do 15,1 tyg., zarejestrowano u 5 pacjentów (17,8%). Średni czas odpowiedzi wyniósł 13,4 tyg. Średni czas przeżycia wyniósł 18,7 tyg, a dla pacjentów którzy osiągnęli częściową odpowiedź – 34,7 tyg.	Gemcytabina wykazuje nieznaczne działanie antynowotworowe wśród pacjentów z zaawansowaną postacią HCC, jednakże czas trwania odpowiedzi jest krótki. GMC wydaje się być szczególnie obiecującą substancją terapeutyczną ze względu na niski profil toksyczności. Konieczne są dalsze próby kliniczne, badające GMC w skojarzeniu z innymi cząsteczkami.
Guan 2003, N=48 (gemcytabina w schemacie SS: 25 vs. gemcytabina w schemacie FDR: 23)	
Z powodu uzyskania wyników raportów dotyczących braku efektywności gemcytabiny stosowanej w monoterapii wśród pacjentów z zaawansowanym HCC, przeprowadzono analizę częściową (<i>interim analysis</i>). Ze względu na zbyt niski odsetek odpowiedzi wśród 48 dotychczas włączonych pacjentów, zaprzestano dalszej kwalifikacji do leczenia. 1 spośród 25 badanych z grupy SS uzyskał częściową odpowiedź, trwającą 29,7 tyg. Czas do progresji choroby oraz średni czas przeżycia wynosiły odpowiednio 46 tyg. (95% CI: 43 – 57) oraz 97 tyg. (95% CI: 71 – 143). Pomędzy grupami nie stwierdzono żadnych różnic istotnych statystycznie. 5 pacjentów żyło po upływie roku od początku badania (11,6%).	Gemcytabina nie wydaje się być bardziej skuteczna od innych substancji cytotoksycznych stosowanych w monoterapii w leczeniu systemowym zaawansowanego HCC.
Zhi 2009 N=122 (Gemcytabina + OX: 60 vs. Floksurydyna + OX: 62)	
Czas bez progresji choroby, średni czas przeżycia oraz średni czas do progresji choroby nie różniły się istotnie statystycznie między grupą GMC a FLX. Średni czas przeżycia wyniósł 12 mies. w grupie GMC (95% CI: 8,2 – 15,8 mies.) oraz 19 mies. w grupie FLX (95% CI: 13,2 – 24,8 mies.). Wskaźniki 6-miesięcznego, rocznego i dwuletniego przeżycia wynosiły odpowiednio: 81,7%, 49,1%, 32,5% w grupie GMC oraz 85,5%, 59,1%, 38,8% w grupie FLX.	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między schematami względem analizowanych punktów końcowych. Schemat leczenia z wykorzystaniem TACE oparty na floksourydynie okazał się być lepiej tolerowany od schematu z gemcytabiną.
Taieb 2003; N=21 (GEMOX 1: 11 vs. GEMOX-2: 10)	
4 pacjentów (19%) osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie (95% CI: 13-26%), z których 3 znajdowało się w grupie GEMOX-1, a 1 w grupie GEMOX-2. 10 pacjentów miało stabilną chorobę (48%), a u 7 kolejnych wystąpiła progresja (33%). Średni czas do progresji choroby wyniósł 5 mies., a średni całkowity czas przeżycia to 12 mies., a jednoroczny odsetek przeżyć oszacowano na poziomie 50%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu bez progresji choroby.	Leczenie HCC oparte na skojarzeniu gemcytabiny i oksaliplatyny uważa się za możliwe do rozważenia. Schemat o mniejszej dawce GMC jest lepiej tolerowany.
Yang 2002; N=34 (gemcytabina + doksorubicyna)	
Spośród kwalifikujących się do oceny pacjentów żaden nie uzyskał odpowiedzi całkowitej, natomiast 4 osiągnęło odpowiedź częściową. Wskaźnik odpowiedzi całkowitej wyniósł 11,8% (95% CI: 0,8% - 22,8%). 6 dodatkowych pacjentów (17,6%) uzyskało nieznaczną odpowiedź z 25-49% zmniejszeniem się guza. U 9 pacjentów obserwowano chorobę stabilną (26,5%), a u 15 pacjentów progresję (44,1%). Średnia długość trwania odpowiedzi to 5,1 mies.	Gemcytabina w skojarzeniu z doksorubicyną charakteryzuje się znikomą aktywnością oraz umiarkowanym poziomem toksyczności wśród badanej grupy chińskich pacjentów z zaawansowanym HCC.

Podsumowanie wyników	Wnioski autorów badania
Lombardi 2011; N=41 (gemcytabina + doksorubicyna liposomalna pegylowana)	
3 spośród wszystkich włączonych do badania pacjentów (7%) uzyskało odpowiedź całkowitą (1 z nich został poddany transplantacji wątroby). 7 pacjentów (17%) osiągnęło poziom częściowej odpowiedzi (jeden z nich został poddany resekcji). Średni czas do progresji i przeżycie całkowite wyniosły odpowiednio 5,8 oraz 22,5 mies.	Skojarzenie gemcytabiny i doksorubicyny liposomalnej pegylowanej okazało się aktywne wśród pacjentów z zaawansowanym HCC. Co więcej, leczenie doprowadziło do całkowitych odpowiedzi na leczenie oraz zmian nieuleczalnego HCC w zmiany kwalifikujące się do resekcji lub transplantacji.
Chia 2008 N=15 (gemcytabina + cisplatiną)	
Rekrutację pacjentów przerwano po pierwszym etapie badania (15 chorych), ze względu na brak skuteczności. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskał 1 pacjent spośród wszystkich poddanych analizie, u 3 kolejnych pacjentów zanotowano stabilną chorobę, natomiast u pozostałych 11 nastąpiła progresja choroby. Wskaźnik odpowiedzi całkowitej wyniósł 6,7% (95%CI: 1,2% - 29,8%). Średni czas do progresji wyniósł 6 tyg. Kształt krzywej czasu wolnego od progresji sugeruje, że wielu pacjentów doświadczało progresji zaraz po włączeniu do badania.	Czas bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite w badaniu były niezwykle krótkie. Opierając się na wynikach badania II fazy, jego autorzy nie rekomendują dalszych badań gemcytabiny skojarzonej z cisplatiną w zaawansowanym HCC.
Louafi 2006; N=32 (gemcytabina + oksaliplatiną)	
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 18% (95% CI: 8%-34%). Stabilizacja choroby nastąpiła u 58% (uwzględniając 5 nieznacznych odpowiedzi). Średni czas bez progresji choroby i przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 6,3 mies. (95% CI: 4,3 – 10,1) i 11,5 mies. (95% CI: 8,5-14,3). Długość trwania odpowiedzi wynosiła od 4 do 33 mies. (mediana: 8 mies.). Dodatkowo wydzielono w badaniu podgrupy ze względu na etiologię choroby: porównano pacjentów z chorobą zależną od spożycia alkoholu (13 pacj.) oraz niezależną od alkoholu (21 pacj.). Porównanie wykazało, że podgrupy wykazały odpowiednio 0% (95% CI: 0-26) i 25% (95% CI: 14-50) w zakresie wykształcenia częściowej odpowiedzi na leczenie, 6 mies. (95% CI: 2-7) i 8 mies. (95% CI: 4-12) w zakresie czasu do progresji choroby, oraz 10 mies. (95% CI: 6-15) i 13 mies. (95% CI: 7-16) w zakresie przeżycia całkowitego.	Schemat GEMOX wydaje się być dobrze tolerowany oraz aktywny wśród pacjentów z zaawansowanym HCC, w szczególności wśród pacjentów z niealkoholową chorobą wątroby.
Naqi 2014; N=18 (gemcytabina + sorafenib)	
Spośród 18 pacjentów, którzy ukończyli wszystkie 4 cykle leczenia (60% wszystkich włączonych do badania), u 8 pacjentów stwierdzono chorobę stabilną, 2 wykształciło częściową odpowiedź, natomiast u 8 wystąpiła progresja choroby. Nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi.	Autorzy badania stwierdzili zbliżoną skuteczność terapii skojarzonej sorafenibem i gemcytabiną do sorafenibu stosowanego w monoterapii.
Zhu 2006; N=30 (gemcytabina + oksaliplatiną + bewacyzumab)	
U 6 spośród 30 pacjentów stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (20%), natomiast choroba stabilna występowała u 8 pacjentów (27%). Progresja nastąpiła u 10 chorych (33%), a 9 pacjentów znajdowało się w momencie publikacji w dalszym ciągu pod obserwacją. Średni czas przeżycia wyniósł 9,6 mies. (95% CI: 8 – nie osiągnięto), a średni czas bez progresji choroby 5,3 mies. (95% CI: 3,7-8,7). 3-miesięczny i 6-miesięczny odsetek czasu bez progresji choroby wyniósł odpowiednio 70% (95% CI: 54-85) i 48% (95% CI: 31-65).	Badany schemat leczenia ma umiarkowaną aktywność antynowotworową wśród pacjentów z zaawansowanym HCC. Wysoki wskaźnik 6-miesięcznego czasu bez progresji choroby jest obiecujący, dlatego warto obrać ten schemat jako przedmiot kolejnych badań.
Asnacios 2008; N=45 (gemcytabina + oksaliplatiną + cetuksymab)	
Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 20% (95% CI: 0,11-0,34) na który składało się 9 częściowych odpowiedzi. Odpowiedzi trwały od 2 do 14 miesięcy. Choroba stabilna obserwowana była u 40% pacjentów. Jeden pacjent z częściową odpowiedzią został poddany wtórnej resekcji guza, co skutkowało przeżyciem > 1,5 roku po rozpoczęciu badania. Średni czas bez progresji choroby oszacowano na 4,7 mies. (95%CI: 2,6-9,5), a średnie przeżycie całkowite trwało 9,5 mies. (95% CI: 7,8-11,0). Jednoroczny odsetek przeżyć wyniósł 40%.	Wśród słabo rokujących pacjentów z progresywnym, zaawansowanym HCC, skojarzenie gemcytabiny i oksaliplatiną (GEMOX) z cetuksymabem wydaje się być aktywne antynowotworowo. Planuje się wdrożenie randomizowanego badania porównawczego.

Wyniki powyższych badań świadczą o zróżnicowanej aktywności gemcytabiny w zależności od zastosowanego schematu leczenia. GMC podawana w monoterapii, która jest przedmiotem głównego zainteresowania niniejszej analizy, poddawana była badaniu w dwóch próbach: jednoramiennej Yang 2002 oraz dwuramiennej Guan 2003. Wyniki są niejednoznaczne, gdyż w pierwszym z badań uzyskano częściową odpowiedź na leczenie na poziomie 17,8% (5 pacjentów), którą uznano za uzasadnienie dla podjęcia dalszych badań, podczas gdy w próbie Guan 2003 odsetek ten był na poziomie 6,6% (1 pacjent). W próbie tej przedwcześnie zakończono włączanie chorych do leczenia ze względu na zbyt niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie uzyskany w analizie częściowej. Autorzy tego badania stwierdzają znikomą aktywność GMC w leczeniu pacjentów z zaawansowanym HCC. Nieco bardziej korzystne wnioski z badań wyciągnęli autorzy kolejnych publikacji, gdzie GMC podawana była w skojarzeniu z innymi cząsteczkami leczniczymi. Badaniami, których wyniki wskazują na potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia są próby, w których gemcytabina stosowana była w podwójnym skojarzeniu z oksaliplatyną oraz bewacyzumabem lub cetuksymabem – w obydwu badaniach 20% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Jedynym badaniem, w którym osiągnięto punkt końcowy w postaci odpowiedzi całkowitej na leczenie była próba Lombardi 2011 (3 pacjentów – 7,3%), w której GMC podawano w skojarzeniu z PLD.

Podsumowując, na podstawie informacji zawartych we włączonych do analizy badaniach nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków odnośnie skuteczności klinicznej gemcytabiny w ocenianym wskazaniu. Długość odpowiedzi i jej rodzaj są prawdopodobnie uzależnione od typu zastosowanego schematu leczenia oraz stanu pacjentów włączonych do badania. Wszystkie próby charakteryzowały się małą liczebnością, ponadto kryteria włączenia różniły się względem typu wcześniejszego leczenia, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Gemzar:

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

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

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

Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych podczas badań klinicznych

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie: ChPL Gemzar

Informacje pochodzące z włączonych do analizy badań klinicznych

Analizę bezpieczeństwa gemcytabiny przedstawiono na podstawie wyników 11 badań włączonych do analizy. W publikacji Zhi 2009 nie przedstawiono kompleksowych wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych terapii, dlatego Tabela 19 nie zawiera prezentacji wyników z tej próby. Autorzy publikacji stwierdzili, że zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. występowały jedynie w grupie GMC, w postaci trombocytopenii oraz leukopenii. Jedyną istotną statystycznie różnicą między porównywanymi schematami (GMC + OX vs. FLX + OX) jest liczba pacjentów z trombocytopenią w 3/4 stopniu ciężkości, która świadczyła na niekorzyść GMC. W stopniu 1/2 zaobserwowano neurotoksyczność u 3 pacjentów (5%) w grupie GMC oraz u 2 pacjentów (3,2%) z grupy FLX.

Najistotniejszymi wynikami w kontekście niniejszej analizy są dane z badania Yang 2000 oraz dwuramiennego badania Guan 2003 (porównującego różne szybkości podawania GMC), które przedstawiają zdarzenia niepożądane wywołane podaniem gemcytabiny w monoterapii. Z opublikowanych danych wynika, że częste zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$) występowały w obydwu badaniach w postaci leukopenii, neutropenii, anemii, trombocytopenii. Ponadto, w badaniu Yang 2000 odnotowano częste występowanie hepatotoksyczności, natomiast w próbie Guan 2003 stwierdzono częste zmęczenie oraz podwyższone stężenie ASP/ALT oraz GGT. Z próby wynika, że występowanie zdarzeń niepożądanych nie jest zależne od szybkości podawania leku – jedyna różnica w częstości występowała względem zmęczenia, które występowało bardzo często w grupie otrzymującej dawkę standardowo w czasie 30 min. infuzji (12%), a w grupie w której szybkość infuzji uzależniona była od powierzchni ciała zmęczenie występowało często (8,7%).

Jak wynika z włączonych do analizy prób klinicznych, do najcięższych z zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.) należą:

- hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w co najmniej jednej próbie klinicznej: leukopenia, neutropenia, anemia, trombocytopenia;
- hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $< 10\%$ pacjentów w co najmniej jednej próbie klinicznej: limfopenia;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w co najmniej jednej próbie klinicznej: hepatotoksyczność, neurotoksyczność, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, krwawienie, podwyższone stężenie ASP, ALT;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u $< 10\%$ pacjentów w co najmniej jednej próbie klinicznej: grzybica, biegunka, wysypka skórna, wymioty i/lub mdłości, infekcje, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, neuropatia, podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej, bilirubiny, reakcje skórne.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, tj. występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w co najmniej jednej próbie klinicznej w dowolnym stopniu ciężkości to:

- leukopenia, neutropenia, anemia, trombocytopenia, wymioty i/lub mdłości, mdłości, grzybica, biegunka, alopecia, neurotoksyczność, hepatotoksyczność, wysypka skórna, zmęczenie, infekcje, gorączka polekowa, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, krwawienie, podwyższone stężenie ASP/ALT, GGT, fosfataza zasadowa, anoreksja, reakcja alergiczna, neuropatia, utrata wagi, ból głowy, zaparcia, zawroty głowy, obrzęk.

Należy podkreślić, że wysoka częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych w skali procentowej (za częste zdarzenia uznaje się te, które występują u $\geq 10\%$ badanych pacjentów) może wynikać w dużej mierze z małej liczebności włączanych do badań populacji. Żadna w analizowanych prób klinicznych nie badała więcej niż 50 pacjentów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Stopień toksyczności	Yang 2000 N=28	Guan 2003 [^] N=48 n (%)		Yang 2002 N=35	Chia 2008 N=15	Lombard i 2011 N=41	Louafi 2006 N=34	Naqi 2014 N=30	Zhu 2006 ¹ N=33	Asnacio s 2008 N= 45	Taieb 2003 N=21 n (%)		
		n (%)	SS; N=25	FDR; N=23	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	GMX-1; N=11	GMX-2; N=10	
Hematologiczne	Leukopenia	1/2	4 (14)*	bd	bd	12 (34,3)*	bd	bd	bd	bd	13 (39,4)	bd	bd	bd
		3/4	3 (10,7)	2 (8)*	3 (13)*	13 (37,1)	bd	bd	bd	bd	11 (33)	bd	bd	bd
	Neutropenia	1/2	bd	bd	bd	5 (14,3)*	bd	7 (17)	14 (41,2)*	4 (13)	5 (15,2)	19 (42)	0 (0)	0 (0)
		3/4	bd	5 (20)*	4 (17,4)*	18 (51,4)	4 (27)	7 (17)	8 (23,5)*	0 (0)	14 (42,4)	9 (20)	0 (0)	0 (0)
	Anemia	1/2	12 (42,9)*	bd	bd	17 (48,6)*	bd	12 (29)	26 (76,5)*	6 (20)	15 (45,5)	36 (80)	2 (18,2)*	3 (30)*
		3/4	4 (14,3)	4 (16)*	3 (13)*	16 (45,7)	1 (7)	3 (7)	3 (8,8)*	2 (7)	2 (6,1)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Limfopenia	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd	
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd	
Trombocytopenia	1/2	13 (46,5)*	bd	bd	10 (28,6)*	bd	8 (19)	18 (52,9)*	4 (13)	19 (57,5)	27 (60)	7 (63,6)*	4 (40)*	
	3/4	3 (10,7)	4 (16)*	1 (4,3)*	9 (25,7)	2 (13)	1 (2)	9 (26,5)*	6 (20)	3 (9,1)	11 (24)	2 (18,2)*	4 (40)*	
Niehematologiczne	Wymioty/ mdłości	1/2	bd	bd	bd	14 (40)*	bd	4 (10)	23 (67,6)*	bd	bd	25 (56)	6 (54,5)*	6 (60)*
		3/4	bd	bd	bd	1 (2,9)	bd	1 (2)	0 (0)	bd	bd	1 (2)	0 (0)	0 (0)
	Mdłości	1/2	15 (53,6)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	20 (60,7)	bd	bd	bd
		3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	1 (7)	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd
	Wymioty	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (10)	7 (21,2)	bd	bd	bd
		3/4	bd	0 (0)	1 (4,3)*	bd	1 (7)	bd	bd	0 (0)	2 (6,1)	bd	bd	bd
	Grzybica	1/2	5 (17,9)*	bd	bd	11 (31,4)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		3/4	0	bd	bd	3 (8,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Biegunka	1/2	2 (7,1)*	bd	bd	7 (20)*	bd	bd	17 (50)*	2 (7)	8 (24,2)	23 (51)	5 (45,5)*	2 (20)*
		3/4	0	bd	bd	1 (2,9)	bd	bd	0 (0)	4 (13)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (10)*
	Alopecja	1/2	5 (17,9)*	bd	bd	28 (80)*	bd	bd	9 (26,5)*	3 (10)	4 (12,2)	11 (24)	5 (45,5)*	1 (10)*
		3/4	0 (0)	bd	bd	0 (0)	bd	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Neurotoksyczność	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	32 (71)	11 (100)	8 (80)*
		3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (11)	0 (0)	0 (0)
	Hepatotoksyczność	1/2	3 (10,7)*	bd	bd	14 (40)*	bd	12 (29)	bd	4 (13)	bd	bd	bd	bd
		3/4	4 (14,3)	bd	bd	14 (40)	bd	0 (0)	bd	2 (7)	bd	bd	bd	bd
	Wysypka skórna	1/2	10 (35,7)*	bd	bd	12 (34,3)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		3/4	1 (3,6)	1 (4)	0 (0)	1 (2,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Zmęczenie	1/2	20 (71,4)*	bd	bd	11 (31,4)*	bd	bd	bd	4 (13)	21 (63,6)	bd	bd	bd
		3/4	0 (0)	3 (12)*	2 (8,7)*	0 (0)	1 (7)	bd	bd	0 (0)	4 (12,1)	bd	bd	bd
Infekcje	1/2	0 (0)	bd	bd	9 (25,7)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	3/4	1 (3,6)	0 (0)	1 (4,3)*	3 (8,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Gorączka polekowa	1/2	bd	bd	bd	17 (48,6)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	3/4	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Gorączka neutropeniczna	1/2	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd	
	3/4	bd	0 (0)	0 (0)	4 (11,8)	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	

Punkt końcowy	Stopień tożsamości	Yang 2000 N=28 n (%)	Guan 2003 [^] N=48 n (%)		Yang 2002 N=35 n (%)	Chia 2008 N=15 n (%)	Lombard i 2011 N=41 n (%)	Louafi 2006 N=34 n (%)	Naqi 2014 N=30 n (%)	Zhu 2006 ¹ N=33 n (%)	Asnacio s 2008 N= 45 n (%)	Taieb 2003 N=21 n (%)	
			SS; N=25	FDR; N=23								GMX-1; N=11	GMX-2; N=10
Zapalenie jamy ustnej	1/2	bd	bd	bd	bd	3 (7)	bd	4 (11,8)*	bd	6 (18,2)	13 (29)	3 (27,2)*	3 (30)*
	3/4	bd	bd	bd	bd	1 (2)	bd	0 (0)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Syndrom dłoniowo-podeszwowy	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	3 (7)	3 (8,8)*	10 (33)	bd	3 (6)	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd
Krwawienie	1/2	bd	bd	bd	8 (22,9)*	bd	bd	bd	2 (7) ²	bd	bd	bd	bd
	3/4	bd	4 (16)*	0 (0)	3 (8,6)	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Nadciśnienie	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (7)	bd	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd
ASP/ALT	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	3/4	bd	8 (32)*	4 (17,4)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
GGT	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	3/4	bd	7 (28)*	5 (21,7)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Bilirubina	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	3/4	bd	1 (4)*	2 (8,7)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Fosfataza zasadowa	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	11 (33,4)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd
Anoreksja	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	14 (42,4)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (9,1)	bd	bd	bd
Reakcja alergiczna	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (11)	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd
Neuropatia	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	18 (54,6)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (3)	bd	bd	bd
Utrata wagi	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7 (21,2)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Ból głowy	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4 (12,1)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Zaparcia	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	6 (18,2)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Zawroty głowy	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (15,2)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Obrzęk	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (15,2)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Dysfagia	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (9,1)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Świąd	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (9,1)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Rumień	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (6,1)	bd	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Stopień toksyczności	Yang 2000 N=28	Guan 2003 [^] N=48		Yang 2002 N=35	Chia 2008 N=15	Lombardi 2011 N=41	Louafi 2006 N=34	Naqi 2014 N=30	Zhu 2006 ¹ N=33	Asnacios 2008 N= 45	Taieb 2003 N=21	
		n (%)	SS; N=25	FDR; N=23	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
		n (%)	SS; N=25	FDR; N=23	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	GMX-1; N=11	GMX-2; N=10
Reakcje skórne	1/2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	34 (76)	bd	bd
	3/4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7 (16)	bd	bd

* obliczenia własne Agencji; [^] Podgrupy w badaniu Guan 2003 obejmowały dwa schematy dawkowania GMC: SS – standardowe podanie (infuzja dożylna przez 30 min.); FRD – wskaźnik ustalonej dawki ($10 \text{ mg m}^{-2} \text{ min}^{-1}$); ¹ nie przedstawiono wyników opisanych jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bewacyzumabu; ² wyniki dla punktu końcowego: krwawienie z nosa; bd – brak danych

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przegląd literatury fachowej, analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz stanowisko eksperckie w przedmiotowej sprawie prof. Macieja Krzakowskiego sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Dodatkowo brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania gemcytabiny z aktywnymi komparatorami. Wyjątkiem jest jedno badanie fazy II, włączone do analizy klinicznej, porównujące gemcytabinę z floksurydyną. Substancja ta nie znajduje się jednak na liście leków refundowanych, **nie jest również obecna na liście leków dopuszczonych do obrotu na terytorium RP**. W związku z powyższym floksurydyna nie została uznana za technologię alternatywną dla gemcytabiny. Powyższe argumenty wskazują, że **zdefiniowanie właściwego komparatora dla gemcytabiny w leczeniu pacjentów chorych na HCC jest niemożliwe**. Poza tym, należy podkreślić, że **podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu**.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak również danych o długości leczenia – ekspert kliniczny, prof. Krzakowski, stwierdził, że stosowanie gemcytabiny w omawianym wskazaniu jest nieuzasadnione). Dodatkowo należy zauważyć, że do dnia złożenia niniejszego raportu Narodowy Fundusz Zdrowia nie przekazał Agencji danych odnośnie finansowania produktów leczniczych zawierających w swym składzie substancję czynną gemcytabina w ocenianym wskazaniu (prośba pismem znak: AOTM-RK-079-27(22)/MAW/2013 z dnia 22 kwietnia 2014 r.), więc nie istnieje nawet możliwość oszacowania średniej ceny za mg substancji czynnej rozliczanej w obrębie Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Obecnie gemcytabina jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniach określonych w załącznikach C.28.a oraz C.28.b do Obwieszczenia MZ (patrz rozdział 5.1 „Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce” – Tabela 12). Wszystkie produkty lecznicze zawierające w składzie gemcytabinę znajdują się jednej grupie limitowej - 1020.0, Gemcitabinum. W związku z tym, zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną gemcytabina stosowanych w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie wielkości populacji odstępiono od wykonania analizy. Gemcytabina nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem ICD-10: C22.0, co wyklucza możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy opartej o dane epidemiologiczne dla rozpoznania rak komórek wątroby (brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak danych na temat rozpowszechnienia gemcytabiny w leczeniu raka komórek wątroby w Polsce).

Dodatkowo z powodu braku danych NFZ niemożliwe jest przedstawienie aktualnych wydatków związanych z finansowaniem leków zawierających gemcytabinę w rozpoznaniu ICD-10: C22.0.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego:

„Finansowanie gemcytabiny stosowanej w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka wątrobowo-komórkowego nie jest uzasadnione, ponieważ dostępne dowody o charakterze naukowym nie wskazują na przeciwnowotworową aktywność wymienionego leku.”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: gemcytabina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C22.0 – rak komórek wątroby.

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

Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Szacuje się, że w Polsce nowotwór występuje rocznie u 2–3 tysięcy chorych (wskaźnik zachorowalności – około 5/100 tysięcy z przewagą mężczyzn). Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą: marskość pozapalna (zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV), spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykontracepcja, anaboliki) i choroby metaboliczne wątroby - szczególnie hemochromatoza (300-krotny wzrost ryzyka).

Objawy zależne od nowotworu (ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia i osłabienie) pojawiają się zwykle w znacznie zaawansowanym okresie choroby. Bardzo rzadko pierwsze objawy HCC wynikają z krwawienia do jamy otrzewnej z brzeźnie położonego guza lub wiążą się z przerzutami do innych narządów.

Jako jedyną metodę leczenia pozwalającą na całkowity powrót do zdrowia uważa się resekcję guza, natomiast u chorych na zaawansowanego HCC, którzy nie kwalifikują się lub mają progresję po leczeniu miejscowym stosuje się leczenie systemowe, które ma niewielką wartość, jedynie zastosowanie sorafenibu – drobnocząsteczkowego inhibitora angiogenezy – może przedłużyć czas przeżycia u wybranych chorych. Niewydolność wątroby wyklucza aktywne leczenie systemowe. W takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.

Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, ponieważ choroba jest najczęściej rozpoznawana w stadium zaawansowanym. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Roczna umieralność z powodu tego typu nowotworu jest zbliżona do współczynnika zachorowalności.

Alternatywne technologie medyczne

Zdefiniowanie właściwego komparatora dla gemcytabiny w leczeniu pacjentów będących w zaawansowanym stadium HCC jest niemożliwe. Przegląd literatury fachowej, analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz stanowisko eksperckie w przedmiotowej sprawie prof. Macieja Krzakowskiego sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Brak jest dowodów naukowych (w postaci badań III lub II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania GMC z aktywnym komparatorem. Wyjątkiem jest jedno badanie II, włączone do niniejszej analizy, porównujące GMC z aktywnym komparatorem – floksurydyną. Substancja ta nie znajduje się jednak na liście leków refundowanych, nie jest również obecna na liście leków dopuszczonych do obrotu na terytorium RP. W związku z powyższym floksurydyny nie można uznać za technologię alternatywną dla gemcytabiny.

Skuteczność kliniczna

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie wykorzystania gemcytabiny w leczeniu HCC przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library. W strategiach wyszukiwania

uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową, nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów ani punktów końcowych. W trakcie przeglądu poszukiwano przeglądów systematycznych i metaanaliz, a w przypadku ich nieodnalezienia – badań klinicznych II lub III fazy.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano łącznie 11 prób klinicznych II fazy, z których dwie badały gemcytabinę w monoterapii (Yang 2000, Guan 2003), sześć gemcytabinę w skojarzeniu z jedną substancją (Naqi 2014, Lombardi 2011, Yang 2002, Chia 2008, Louafi 2006, Taieb 2003), dwie kolejne dotyczyły gemcytabiny w skojarzeniu z dwoma substancjami (Zhu 2006, Asnacios 2008), a ostatnia z prób jako jedyna została zaprojektowana jako badanie porównawcze gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną z aktywnym komparatorem w postaci floksurydyny w skojarzeniu z oksaliplatyną (Zhi 2009).

Wyniki powyższych badań świadczą o zróżnicowanej aktywności gemcytabiny w zależności od zastosowanego schematu leczenia. GMC podawana w monoterapii, będąca przedmiotem głównego zainteresowania niniejszej analizy, poddawana była badaniu w dwóch próbach: jednoramiennej Yang 2002 oraz dwuramiennej Guan 2003. Wyniki są niejednoznaczne, gdyż w pierwszym z badań uzyskano częściową odpowiedź na leczenie na poziomie 17,8% (5 pacjentów), którą uznano za uzasadnienie dla podjęcia dalszych badań, podczas gdy w próbie Guan 2003 odsetek ten był na poziomie 6,6% (1 pacjent). W próbie tej przedwcześnie zakończono włączanie chorych do leczenia ze względu na zbyt niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie uzyskany w analizie częściowej. Autorzy tego badania stwierdzają znikomą aktywność GMC w leczeniu pacjentów z zaawansowanym HCC. Nieco bardziej korzystne wnioski z badań wyciągnęli autorzy kolejnych prób, gdzie GMC podawana była w skojarzeniu z innymi cząsteczkami leczniczymi. Badaniami, których wyniki wskazują na potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia są próby, w których gemcytabina stosowana była w podwójnym skojarzeniu z oksaliplatyną oraz bewacyzumabem lub cetuksymabem – w obydwu badaniach 20% pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Jedynym badaniem, w którym osiągnięto punkt końcowy w postaci odpowiedzi całkowitej na leczenie była próba Lombardi 2011 (3 pacjentów – 7,3%), w której GMC podawano w skojarzeniu z doksorubicyną liposomalną pegylowaną.

Podsumowując, na podstawie informacji zawartych we włączonych do analizy badaniach nie jest możliwe jednoznaczne wyciągnięcie wniosków. Długość odpowiedzi i jej rodzaj są prawdopodobnie uzależnione od typu zastosowanego schematu leczenia oraz stanu pacjentów włączonych do badania. Wszystkie próby charakteryzowały się małą liczebnością uczestniczących pacjentów, ponadto kryteria włączenia różniły się względem typu wcześniejszego leczenia, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Badania Yang 2000 oraz dwuramienne Guan 2003 (porównujące różne szybkości podawania GMC), jako jedyne przedstawiają zdarzenia niepożądane wywołane podaniem gemcytabiny w monoterapii. Z opublikowanych danych wynika, że częste zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$) występowały w obydwu badaniach w postaci leukopenii, neutropenii, anemii, trombocytopenii. Ponadto, w badaniu Yang 2000 odnotowano częste występowanie hepatotoksyczności, natomiast w próbie Guan 2003 stwierdzono częste zmęczenie, oraz podwyższone stężenie ASP/ALT oraz GGT. Z próby wynika, że występowanie zdarzeń niepożądanych nie jest zależne od szybkości infuzji – jedyna różnica w częstości zdarzeń niepożądanych występowała względem zmęczenia, które występowało bardzo często w grupie otrzymującej lek w ciągu 30 min. (standardowo) (12%), a w grupie w której szybkość infuzji uzależniona była od powierzchni ciała zmęczenie występowało często (8,7%).

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak możliwości wykonania analizy, lecz zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną gemcytabina stosowanych w ramach *Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej*, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie wielkości populacji odstąpiono od wykonania analizy. Gemcytabina nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem ICD-10: C22.0, co wyklucza możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy opartej o dane epidemiologiczne dla rozpoznania rak komórek

wątroby (brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak danych na temat rozpowszechnienia gemcytabiny w leczeniu raka komórek wątroby w Polsce).

Dodatkowo z powodu braku danych NFZ niemożliwe jest przedstawienie aktualnych wydatków związanych z finansowaniem leków zawierających gemcytabinę w rozpoznaniu ICD-10: C22.0.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w rozpoznaniu rak komórek wątroby odnaleziono 9 dokumentów, w tym 2 polskie, odnoszących się do postępowania terapeutycznego w przedmiotowym wskazaniu. Siedem spośród zidentyfikowanych rekomendacji nie uwzględnia stosowania GMC w analizowanym wskazaniu. Pozostałe dwa dokumenty, wytyczne EASL-EORTEC 2011 oraz ESMO-ESDO 2012, wymieniają GMC jako opcję terapeutyczną w leczeniu HCC, odpowiednio w terapii skojarzonej z bewacyzumabem lub w monoterapii bądź też w ramach schematu GEMOX. Wytyczne nie zawierają jednoznacznej rekomendacji względem wymienionych opcji terapeutycznych.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania gemcytabiny (produkt leczniczy: Gemzar) w rozpoznaniu C22.0.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Brak danych.

8. Piśmiennictwo

- Asnacios 2008** Asnacios A. et al., Gemcitabine Plus Oxaliplatin (GEMOX) Combined With Cetuximab in Patients With Progressive Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma, *CANCER* June 15, 2008 / Volume 112 / Number 12, 2008
- Chia 2008** Chia W.K. et al., Phase II Trial of Gemcitabine in Combination with Cisplatin in Inoperable or Advanced Hepatocellular Carcinoma, *Annals Academy Medicine Singapore* 2008; 37:554-8
- ChPL Gemzar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemzar®
- Guan 2003** Guan Z. et al., Prospective randomised phase II study of gemcitabine at standard or fixed dose rate schedule in unresectable hepatocellular carcinoma, *British Journal of Cancer* (2003) 89, 1865 – 1869
- KRN** <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 29.04.2014 r.)
- Krzakowski 2009** Krzakowski M, Zieniewicz K, Habor A., Rak wątrobowo komórkowy – rozpoznanie i leczenie, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 4: 125–140
- Lombardi 2011** Lombardi G. et al., Pegylated Liposomal Doxorubicin and Gemcitabine in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma, *Cancer*, January 1, 2011
- Louafi 2006** Louafi S., Gemcitabine Plus Oxaliplatin (GEMOX) in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC), *CANCER* April 1, 2007 / Volume 109 / Number 7
- Naqi 2014** Naqi N. et al., Efficacy and safety of sorafenib–gemcitabine combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label Phase II feasibility study, *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014; 7(1): 27–31
- Potemski 2009** Potemski P, Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi?, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 6: 229–236
- PTOK 2013** Herman R., Pierwotne nowotwory wątroby. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r., tom I, *Via Medica*, Gdańsk 2011, str. 161-169
- Szurowska 2011** Szurowska E., Nowicki T., Studniarek M., Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby, *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 2: 73–83
- Taieb 2003** Taieb J. et al., Gemcitabine plus Oxaliplatin for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Two Different Schedules, *CANCER* December 15, 2003 / Volume 98 / Number 12
- WHO ICD-10** <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C15-C26> (dostęp 28.04.2014 r.)
- Yang 2000** Yang T.S. et al., Phase II Study of Gemcitabine in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma, *CANCER* August 15, 2000 / Volume 89 / Number 4
- Yang 2002** T.S. Yang et al., Gemcitabine and doxorubicin for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase I–II trial, *Annals of Oncology* 13: 1771–1778, 2002
- Zhi 2009** Zhi H.M., Comparison of Intra-Arterial Chemotherapy with Gemcitabine or Floxuridine Followed by TACE with Oxaliplatin, *Hepatitis Monthly* 2009; 9(4): 253-260
- Zhu 2006** Zhu A. X., Phase II Study of Gemcitabine and Oxaliplatin in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Clinical Oncology*, VOLUME 24 _ NUMBER 12 _ APRIL 20 2006

9. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (PubMed) we wskazaniu C22.0

Search	Query	Items found
#18	Search (#12) AND #16 Filters: Clinical Trial	239
#17	Search (#12) AND #16	907
#16	Search ((#13) OR #14) OR #15	10450
#15	Search gemcitabine[Supplementary Concept]	7192
#14	Search gemzar	10450
#13	Search gemcitabine	10434
#12	Search ((#9) OR #10) OR #11	228694
#11	Search hepatocellular carcinoma[MeSH Terms]	57228
#10	Search hepatoma	85505
#9	Search (#4) AND #8	221953
#8	Search ((#5) OR #6) OR #7	3001353
#7	Search cancer	2942936
#6	Search carcinoma	706320
#5	Search neoplasm	2589467
#4	Search ((#1) OR #2) OR #3	909525
#3	Search hepatocellular	83121
#2	Search liver	889296
#1	Search liver cell	222092

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library we wskazaniu C22.0

Search	Query	Items found
#1	liver cell	3521
#2	liver	28757
#3	hepatocellular	2207
#4	#1 or #2 or #3	28966
#5	cancer	78516
#6	carcinoma	19607
#7	neoplasm	46853
#8	#5 or #6 or #7	89551
#9	#4 and #8	5916
#10	hepatoma	114
#11	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1099
#12	#9 or #10 or #11	5978
#13	gemcitabine	1702
#14	gemzar	31
#15	#13 or #14	1705
#16	#12 and #15	114

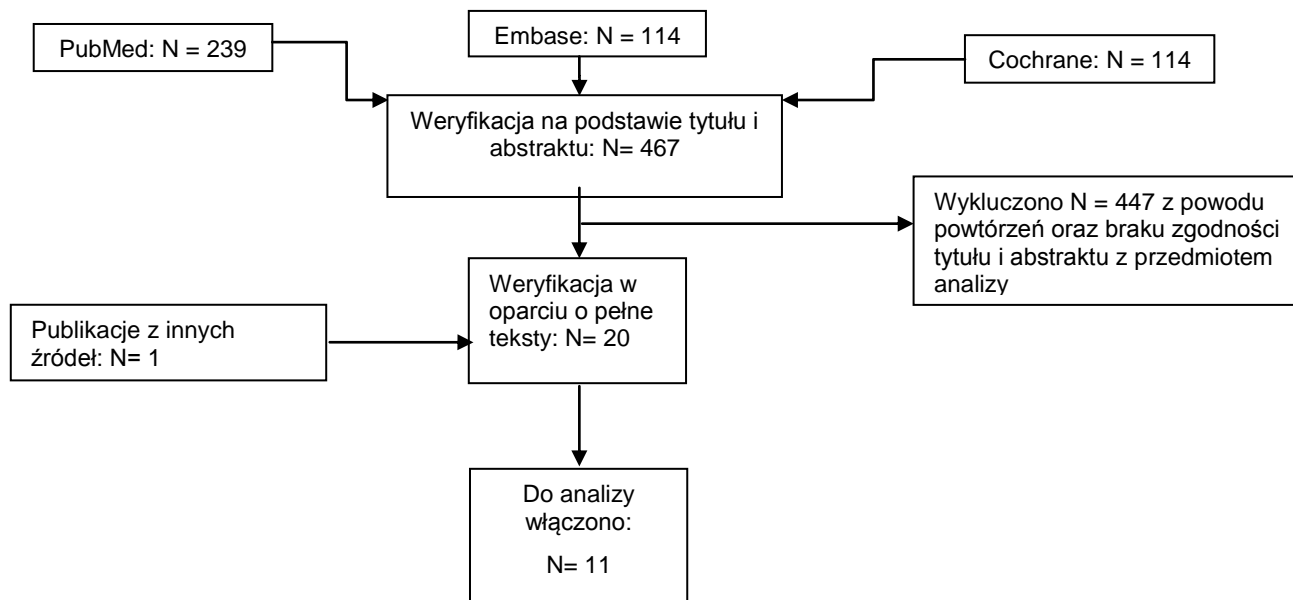
Załącznik 3. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid) we wskazaniu C22.0

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	liver cell.ti,ab,kw.	6345
#2	liver.ti,ab,kw.	558286
#3	hepatocellular.ti,ab,kw.	75741

Lp.	Zapytanie	Wynik
#4	1 or 2 or 3	586334
#5	neoplasm.ti,ab,kw.	57869
#6	cancer.ti,ab,kw.	1233854
#7	carcinoma.ti,ab,kw.	441853
#8	5 or 6 or 7	1513519
#9	4 and 8	124481
#10	*liver cell carcinoma/	48821
#11	hepatoma.ti,ab,kw.	18624
#12	9 or 10 or 11	143349
#13	gemcitabine.ti,ab,kw.	14764
#14	gemzar.ti,ab,kw.	295
#15	3 or 14	14813
#16	12 and 15	1005
#17	"random*".ti,ab,kw.	827109
#18	16 and 17	114

Załącznik 4. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0



Załącznik 5. Załącznik C.28.a do Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

L. p.	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1	C11	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (NASOPHARYNX)
2	C11.0	ŚCIANA GÓRNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
3	C11.1	ŚCIANA TYLNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
4	C11.2	ŚCIANA BOCZNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
5	C11.3	ŚCIANA PRZEDNIA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
6	C11.8	ZMIANY PRZEKRACZAJĄCE GRANICE CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
7	C11.9	CZĘŚĆ NOSOWA GARDŁA, NIEOKREŚLONA
8	C22.1	RAK PRZEWODÓW ŻÓLCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH

9	C23	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PECHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO
10	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
11	C25.0	GŁOWA TRZUSTKI
12	C25.1	TRZON TRZUSTKI
13	C25.2	OGON TRZUSTKI
14	C25.3	PRZEWÓD TRZUSTKOWY
15	C25.4	CZEŚĆ WEWNĄTRZYDZIELNICZA TRZUSTKI
16	C25.7	INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
17	C25.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
18	C25.9	TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
19	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
20	C34.0	OSKRZELE GŁÓWNE
21	C34.1	PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
22	C34.2	PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
23	C34.3	PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
24	C34.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
25	C34.9	OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
26	C38.4	OPŁUCNA
27	C40	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
28	C40.0	ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
29	C40.1	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
30	C40.2	KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
31	C40.3	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ
32	C40.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
33	C40.9	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
34	C45	MIĘDZYBŁONIAK
35	C45.0	MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ
36	C45.1	MIĘDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
37	C45.2	MIĘDZYBŁONIAK OSIERDZIA
38	C45.7	MIĘDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEŃ
39	C45.9	MIĘDZYBŁONIAK, NIEOKREŚLONY
40	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
41	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
42	C49.0	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKE GŁOWY, TWARZY I SZYI
43	C49.1	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
44	C49.2	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
45	C49.3	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
46	C49.4	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
47	C49.5	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
48	C49.6	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
49	C49.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
50	C49.9	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
51	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
52	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
53	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
54	C50.2	ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
55	C50.3	ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
56	C50.4	ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
57	C50.5	ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
58	C50.6	CZEŚĆ PACHOWA SUTKA
59	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
60	C50.9	SUTEK, NIEOKREŚLONY
61	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
62	C57	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
63	C57.0	TRĄBKA FALLOPIA
64	C57.1	WIEZADŁO SZEROKIE MACICY
65	C57.2	WIEZADŁO OBŁE MACICY
66	C57.3	PRZYMACICZA
67	C57.4	PRZYDATKI MACICY, NIEOKREŚLONE
68	C57.7	INNE OKREŚLONE ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE
69	C57.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
70	C57.9	ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
71	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO
72	C62	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA

73	C62.0	JĄDRO NIEZSTĄPIONE
74	C62.1	JĄDRO ZSTĄPIONE
75	C62.9	JĄDRO, NIEOKREŚLONE
76	C67	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZA MOCZOWEGO
77	C67.0	TRÓJKĄT PĘCHERZA MOCZOWEGO
78	C67.1	SZCZYT PĘCHERZA MOCZOWEGO
79	C67.2	ŚCIANA BOCZNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
80	C67.3	ŚCIANA PRZEDNIA PĘCHERZA MOCZOWEGO
81	C67.4	ŚCIANA TYLNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
82	C67.5	SZYJA PĘCHERZA MOCZOWEGO
83	C67.6	UJŚCIE MOCZOWODU
84	C67.7	MOCZOWNIK
85	C67.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PĘCHERZA MOCZOWEGO
86	C67.9	PĘCHERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
87	C76	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY UMIEJSCOWIEŃ INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH
88	C76.0	GŁOWA, TWARZ I SZYJA
89	C76.1	KŁATKA PIERSIOWA
90	C76.2	BRZUCH
91	C76.3	MIEDNICA
92	C76.4	KOŃCZYNA GÓRNA
93	C76.5	KOŃCZYNA DOLNA
94	C76.7	INNE NIEDOKŁADNIEOKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
95	C76.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
96	C80	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA

Załącznik C.28.b do Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

L. p.	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1	C81	CHOROBA HODGKINA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>
2	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>
3	C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>
4	C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>
5	C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>