



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

**Interferon beta 1a,  
w rozpoznaniach zakwalifikowanych  
do kodów ICD-10: C11.9 i C49.0**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-17/2014

Warszawa, maj 2014 r.

Zastosowane skróty:

**AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*

**ALT** – aminotransferaza alaninowa

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AST** – aminotransferaza asparaginianowa

**CT** – tomografia komputerowa

**CTCAE** – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**FNCLCC** – *French National Federation of Cancer Centres*

**HAS** – *Haute Autorite de Sante*

**HTA** – ocena technologii medycznych

**MRI** – rezonans magnetyczny

**MTM** – mięsaki tkanek miękkich

**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*

**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

**PET** - pozytonowa tomografia emisyjna

**PTAC** – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*

**UICC** – *Union Internationale Contre le Cancer*

**WHO** – *World Health Organization*

---

**Spis treści**

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2.	Problem decyzyjny .....	5
2.1.	Problem zdrowotny .....	5
2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	7
2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	7
2.4.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	7
2.4.1.	Interwencja .....	7
2.4.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	7
2.4.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	8
2.4.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej .....	9
3.	Opinie ekspertów .....	9
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	9
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	9
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	19
5.	Analiza kliniczna .....	19
5.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	19
5.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	20
5.3.	Bezpieczeństwo .....	23
5.3.1.	Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych .....	23
6.	Analiza ekonomiczna .....	25
6.1.	Opublikowane analizy ekonomicznej .....	25
6.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej .....	25
6.3.	Wyniki analizy ekonomicznej .....	26
6.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej .....	27
7.	Analiza wpływu na budżet .....	27
7.1.	Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii .....	27
7.2.	Ograniczenia i wnioski .....	28
8.	Podsumowanie .....	28
9.	Piśmiennictwo .....	31
10.	Aneks .....	33
10.1.	Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z 23.04.2014 .....	33

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

11-04-2014

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

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie produktu leczniczego interferon beta-1a w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C11.9 i C49.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Interferon beta-1a:

- Avonex
- Rebif

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

ICD-10: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony) i C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Interferon beta-1a (Avonex):**

BIOGEN IDEC LIMITED, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Wielka Brytania

**Interferon beta-1a (Rebif):**

Merck Serono Europe Limited, 56, Marsh Wall, Londyn, E14 9TP, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego interferon beta-1a w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C11.9 i C49.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

W korespondencji z dnia 11 kwietnia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony) i C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon beta-1a oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

### 2.1. Problem zdrowotny

*C11.9 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony [1]-[2]*

Występowanie nowotworów w tej lokalizacji wydaje się być związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Odróżnia to nowotwory w tej lokalizacji od pozostałych raków głowy i szyi gdzie główną rolę przypisuje się paleniu i spożywaniu alkoholu. W klasyfikacji WHO wyróżnia się 3 typy raka nosowej części gardła: raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Co ważne raki te są szczególnie wrażliwe na chemioterapię i napromienianie.

#### **Epidemiologia**

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów na podstawie kodów ICD-10 na nowotwory z grupy ICD-10 C11 zachorowało w roku 2011 133 mężczyzn w przedziale wiekowym od 15 do powyżej 85 roku życia z czego większość zachorowań wystąpiła między 50 a 74 rokiem życia oraz 63 kobiety w przedziale wiekowym od 5 do powyżej 85 roku życia z czego większość zachorowań wystąpiła między 50 a 74 rokiem życia. W roku 2011 zmarło 101 mężczyzn i 36 kobiet z powodu rozpoznania z grupy C11 ogółem.

#### **Obraz kliniczny**

Do objawów nowotworów złośliwych części nosowej gardła należą ból gardła, guzek w okolicy części nosowej gardła lub na szyi, problemy z oddychaniem lub mowa, nawracające krwawienia z nosa, uczucie zatkania nosa, upośledzenie słuchu, ból lub dzwonięcie w uchu, nawracające infekcje ucha, bóle głowy, podwójne widzenie.

#### **Diagnostyka**

Biopsja wycinkowa stanowi podstawę rozpoznania. Diagnostykę należy uzupełnić o tomografię komputerową z techniką „okna kostnego” lub rezonans magnetyczny, USG szyi z ewentualną cienkoigłową biopsję aspiracyjną cienkoigłową podejrzanych węzłów chłonnych, radiogramy klatki piersiowej w dwóch projekcjach, USG jamy brzusznej, scyntyografię kości (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO) oraz trepanobiopsję szpiku (badanie obowiązkowe przy rozpoznaniu raka grupy II lub III WHO z towarzyszącymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów hematologicznych).

#### **Leczenie**

Podstawą leczenia u chorych bez przerzutów odległych w zmianach T1N0 jest radykalna radioterapia. W stanach bardziej zaawansowanych miejscowo i w przypadku występowania przerzutów do węzłów chłonnych wykorzystuje się radykalną chemioradioterapię z chemioterapią uzupełniającą. W terapii należy uwzględnić grupy wg WHO. W chemioterapii stosuje się cisplatynę i fluorouracyl. U chorych z przerzutami odległymi stosuje się chemioterapię zawierającą cisplatynę (schematy PF lub BEP) lub wyłącznie leczenie objawowe w zależności od sprawności chorego.

*C49.0 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi [3]-[5]*

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

Nowotwory łagodne tkanek miękkich, takie jak naczyniaki czy tłuszczaki tkanki podskórnej, są częste, jednak nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) występują rzadko – stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych, aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. Są także wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym, ze względu na fakt występowania wielu histologicznych podtypów MTM.

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnicowanych do wysoko-dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej.

### Epidemiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000, tj. < 1000 pacjentów rocznie). Większość rodzajów MTM występuje sporadycznie. Aż 15% mięsaków występuje u dzieci i guzy te stanowią około 7% nowotworów wieku dziecięcego (najczęściej jest to *rhabdomyosarcoma embryonale*).

### Etiologia i patogeneza

Czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie jonizujące oraz leki alkalinizujące, prawdopodobnie zwiększają ryzyko wystąpienia mięsaka.

Wśród niektórych nowotworów tej grupy obserwuje się specyficzne dla danego typu aberracje chromosomowe [mięsak Ewinga, maziówczak złośliwy, guzowaty włókniakomięsak skóry (*dermatofibrosarcoma protuberans*)]. Niektóre mięsaki występują w zespołach uwarunkowanych genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość, Zespół Li- Fraumeni).

### Obraz kliniczny

W większości przypadków jedynym objawem jest obecność guza, a w odniesieniu do guzów zlokalizowanych w obrębie układu ruchu – upośledzenie jego funkcji. Ponieważ większość mięsaków powstaje w głębokich grupach mięśniowych (pod powięzią powierzchowną) lub w przestrzeni zaotrzewnowej, są one rozpoznawane w zaawansowanym stadium.

### Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje:

- badania obrazowe, przede wszystkim rezonans magnetyczny zajętej okolicy, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej;
- otwartą biopsję chirurgiczną, która jest podstawową metodą pozyskania materiału do diagnostyki patomorfologicznej (w przypadku powierzchownych mięsaków o średnicy do 5 cm stosuje się także biopsję wycinającą). Można również zastosować biopsję gruboigłową;
- biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), która służy raczej wstępnej identyfikacji lub weryfikacji wznów.

### Leczenie i cele leczenia

- Podstawowe znaczenie ma radykalne leczenie chirurgiczne. Mięsaki należy wycinać w jednym bloku tkankowym wraz z przedziałem mięśniowym (nacieczone mięśnie powinny być wycięte w całości) i pęczkami naczyniowo-nerwowymi, z odpowiednio szerokim marginesem tkanek zdrowych. Błędem jest „wyluszczenie” guza z otaczającej go pseudotorebki, gdyż prowadzi to do wznów;
- Amputacja kończyny wykonywana jest w przypadku naciekania kości, dużych pni nerwowych i głównych naczyń oraz w przypadkach lokalizacji pozaprziedziałowych (np. okolice stawów) lub przekraczających granice jednego przedziału mięśniowego;
- Wykonanie radykalnej metastazektomii u chorych z przerzutami krwiopochodnymi do płuc ma wpływ na wydłużenie życia chorych;
- Mięsaki nieoperacyjne (np. guzy naciekające kręgosłup, kość krzyżową) powinny być leczone napromienianiem. Podobnie jest przy istnieniu przeciwwskazań medycznych do operacji lub braku zgody na zabieg;

- W przypadku niektórych mięsaków o wysokim stopniu złośliwości histologicznej lub po wycięciu dużych guzów stosuje się radioterapię pooperacyjną;
- Paliatywna chemioterapia jest stosowana w nieoperacyjnych mięsakach. Najczęściej stosowane są dokсорubicyna, dakarbazyna lub ifosfamid. W DFSP, w którym dochodzi do nadmiernej aktywacji PDGFR przez nieprawidłowy ligand, skuteczny jest imatynib.

## Rokowanie

Rokowanie zależy od:

- złośliwości histologicznej;
- średnicy guza;
- naciekania kości, dużych nerwów, głównych naczyń, skóry;
- głębokości lokalizacji (gorsze rokowanie guzów podpowięziowych);
- lokalizacji (guzy przestrzeni zaotrzewnowej, miednicy lub głowy trudniej usunąć radykalnie).

## 2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując załącznik 1. (wyciąg z obwieszczenia MZ) niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

**Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii, w przedmiotowych wskazaniach.**

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony (ICD-10: C11.9)	bleomycyn sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, gemcytabinum, ifosfamidum, methotrexatum, paclitaxelum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum
Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi (ICD-10: C49.0)	carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, idarubicin, ifosfamidum, irinotecanum, methotrexatum, paclitaxelum, tamoxifenum, thiotepum, topotecanum (droga podania – wstrzyknięcie), vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum, temozolomidum

## 2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej**

Rok	ICD-10	C11			C49		
		Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2005		108	32	<b>140</b>	122	96	<b>218</b>
2006		101	37	<b>138</b>	103	99	<b>202</b>
2007		102	60	<b>162</b>	158	121	<b>279</b>
2008		94	53	<b>147</b>	193	139	<b>332</b>
2009		99	31	<b>130</b>	164	146	<b>310</b>
2010		97	25	<b>122</b>	189	143	<b>332</b>
2011		101	36	<b>137</b>	217	169	<b>386</b>
2014*		-	-	<b>123</b>	-	-	<b>464</b>

\* - estymacja na podstawie danych za lata 2005-2011

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/km/> dostęp 13.05.2014

Jedynie dostępne dane dotyczą rozpoznań w podziale na całe grupy ICD-10, bez podziału na podgrupy. Brak wyszczególnienia liczby chorych wyłącznie w ocenianych wskazaniach.

## 2.4. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.4.1. Interwencja

#### 2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

**Interferon beta-1a** [6], [7]

**Refib** 22 mikrogramy (6 mln j.m.) interferonu beta-1a

**Grupa farmakoterapeutyczna:** interferony

**Kod ATC:** L03 AB07

**Postać farmaceutyczna:** roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 4 maja 1998

**Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:** 4 maja 2008

**Dawkowanie:** Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

#### *Dawkowanie*

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Na początku leczenia produktem Rebif należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

**Mechanizm działania:** Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenny ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

#### **Przeciwwskazania:**

- Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży
- Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze.
- Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi

#### *2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane*

Produkt AVONEX jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów.
- pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:



- postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.
- Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów

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

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta 1a), roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN: 5909990008148 we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r. Ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat, Rada uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w pierwszej linii. W żadnej z 23 odnalezionych rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia. Wg odnalezionych publikacji, czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna. Odnalezione rekomendacje wskazują, iż terapia zwykle przerywana jest na skutek wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Zidentyfikowano 7 rekomendacji zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: PTAC 2010, 2011, 2012; PBAC 2011; HAS 2010; SMC 2003 oraz NICE 2002, w których odnoszono się do finansowania produktu leczniczego Avonex w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM). Jedynie 3 z nich (HAS 2010, SMC 2003 oraz PBAC 2011) dotyczyły wyłącznie ocenianego produktu leczniczego. Pozostałe (3 rekomendacje PTAC oraz NICE 2002) oceniały zasadność finansowania ze środków publicznych różnych leków modyfikujących przebieg choroby, wymieniając wśród nich Avonex.</p> <p>Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Avonex jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA ze 100% poziomem refundacji, w tym w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p> <p>W opinii wszystkich ekspertów brak jest argumentów przeciw finansowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. Jako argumenty przemawiające za finansowaniem terapii produktem leczniczym Avonex, eksperci wymienili m.in. fakt, iż IFNB (razem z octanem glatirameru) są terapią pierwszego wyboru w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM. Ze względu na stwierdzoną skuteczność m.in. w zmniejszeniu liczby rzutów, brak ograniczeń rejestracyjnych dla tego leku w odniesieniu do długości trwania terapii, światowe wytyczne oraz praktykę kliniczną, leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu, gdy jest ono skuteczne. Jego wcześniejsze przerwanie powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych. Powyższe argumenty dotyczą również populacji chorych na SM pomiędzy 12 a 18 rokiem życia.</p>

### 3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii eksperckich.

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne

C11.9 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony

We wskazaniu nowotwory części nosowej gardła, opcje terapeutyczne obejmują radioterapię, chemioterapię, a wybranych przypadkach również leczenie chirurgiczne.

---

Radioterapia jest podstawową metodą terapeutyczną stosowaną na każdym stopniu zaawansowania choroby. Chemioterapia (w tym opartą o schematy łączone) oraz chemioterapia adjuwantowa znajduje miejsce w terapii choroby na II i dalszych stopniach zaawansowania.

Rekomendacje nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania interferonu beta-1a, jednak przegląd badań pierwotnych wskazał miejsce interferonu alfa-1b w terapii adjuwantowej po zastosowaniu radio- i chemioterapii na wcześniejszych etapach leczenia.

Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 2011 [8]	<p>Radioterapia jest podstawową terapią radykalną w nowotworach części nosowej gardła. (siła dowodu A)</p> <p>Chemioterapia towarzysząca radioterapii pozwala uzyskać dodatkową poprawę kliniczną ocenianą przeżyciem całkowitym u chorych z stopniem III i IV choroby. (siła dowodu A).</p> <p>Leczenie operacyjne powinno być wykorzystane tylko do pobrania próbki tkanki w celu dalszych badań diagnostycznych. (siła dowodu A).</p> <p>Pacjenci we wczesnym stadium choroby, mogą być leczeni tylko z wykorzystaniem radioterapii.</p> <p>W terapii choroby stopnia II powinno zastosować się terapię łączoną, obejmującą radio- i chemioterapię.</p> <p>Terapia łącząca radio- i chemioterapię jest standardem postępowania w terapii zaawansowanej postaci choroby.</p>
USA	National Cancer Institute, 2012 [9]	<p>Stopień I:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radioterapia w wysokiej dawce dostarczona do guza pierwotnego oraz profilaktycznie radioterapia węzłów chłonnych</li> </ul> <p>Stopień II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową</li> <li>- Radioterapia w wysokiej dawce dostarczona do guza pierwotnego oraz profilaktycznie radioterapia węzłów chłonnych</li> </ul> <p>Stopień III:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Łączona chemioterapia</li> <li>- Łączona chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową</li> <li>- Zmienna, frakcjonowana radioterapia</li> <li>- Leczenie operacyjne może być wskazane dla utrzymujących się lub nawracających zmian, jeśli pierwotna lokalizacja guza jest kontrolowana.</li> </ul> <p>Stopień IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Łączona chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową</li> <li>- Zmienna, frakcjonowana radioterapia w schematach hyperfrakcjonowanych</li> <li>- Leczenie operacyjne powinno być zarezerwowane dla utrzymujących się lub nawracających zmian</li> <li>- Chemioterapia dla pacjentów ze stopniem IVC</li> </ul>
Europa	EHNS–ESMO–ESTRO, 2012 [10]	<p>Radioterapia jest podstawową formą leczenia i niezbędnym komponentem terapii łączonych.</p> <p>W leczeniu choroby stopnia I stosuje się samodzielną radioterapię, natomiast choroba stopnia III, IVA i IVB stosuje się radioterapię z jednoczesną chemioterapią.</p> <p>Łączona chemioterapia jest rekomendowana u pacjentów z chorobą stopnia II.</p>
USA	NCCN, 2013 [11]	<p>Stopień T1, N0, M0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- definitywna radioterapia części nosowej gardła i planowa szyi</li> </ul> <p>Stopień T1, N1-3; T2-T4; każdy N</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Łączona radio- i chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową</li> <li>- Łączona radio- i chemioterapia bez chemioterapii adjuwantowej</li> <li>- Indukcyjna chemioterapia i następująca po niej chemio- i radioterapia</li> </ul> <p>W dalszym etapie, w przypadku stwierdzenia pozostałych zmian – leczenie chirurgiczne</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		Jak kolwiek stopień T, jakikolwiek stopień N, M1 - Łączona chemioterapia oparta o platynę; w dalszym etapie radioterapia pierwotnej lokalizacji guza oraz szyi - Łączona radio- i chemioterapia
Polska	PTOK, 2013 [12]	Chorzy bez przerzutów odległych (M0): - T1N0 - radykalna radioterapia - T2-4, każde N lub każde T, N1-3 (II i III WHO) - radykalna chemioradioterapia + uzupełniająca chemioterapia - każde T2-4, każde N lub każde T, N1-3 (I WHO) - radykalna chemioradioterapia z pominięciem uzupełniającej chemioterapii U chorych z przerzutami odległymi (cecha M1) stosuje się chemioterapię w oparciu o cisplatynę Chorych o stopniu sprawności WHO III-IV poddaje się wyłącznie leczeniu objawowemu.

---

**C49.0 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi**

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania zaklasyfikowane wg ICD-10 do kodu: C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi) chemioterapia nie jest standardowo zalecaną procedurą terapeutyczną. Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają ją jako pomocniczy element terapeutyczny. Zalecana jest opcjonalnie przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego lub po nim, jako leczenie adjuwantowe. Podstawą leczenia MTM o charakterze miejscowym jest zabieg operacyjny polegający na resekcji nowotworu oraz tkanek przylegających. Mimo braku jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność chemioterapii w MTM, jest ona zalecana podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii.

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do stosowania interferonu beta-1a w terapii nowotworów złośliwych tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi.

Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje												
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2011 [13]	<p><b>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia</b> W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &lt; 5 cm:</b> Leczenie chirurgiczne</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &gt; 5 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li>• <b>II linia:</b> Radioterapia pooperacyjna</li> </ul> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &lt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li>• <b>II linia:</b> Radioterapia pooperacyjna</li> </ul> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &gt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I linia:</b> Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*)</li> <li>• <b>II linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li>• <b>III linia:</b> Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna*.</li> </ul> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat.</p> <p>*W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące:  <b>Chemioterapia pierwszej linii:</b> antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna);  <b>Chemioterapia drugiej linii:</b> ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem i trabektedyna.  W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p>												
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 [14]	<p>Leczenie powinno być zaplanowane przed jego rozpoczęciem przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością obowiązujących jednocześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz RTH i CTH. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuknionych powikłań.</p> <p>Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanej miękkich przedstawia się następująco:</p> <table border="1" data-bbox="891 1270 1854 1407"> <thead> <tr> <th>Stopień zaawansowania</th> <th>Leczenie chirurgiczne</th> <th>Radioterapia*</th> <th>Chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*	I	+	-	-	II	+	+	-
Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*											
I	+	-	-											
II	+	+	-											

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		III	+	+	+/?
		IV	?/+	?	+
		<p>*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej RTH pooperacyjnej lub RTH paliatywne ? — indywidualizacja postępowania</p> <p>Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyłączne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM;</li> <li>radykalne leczenie chirurgiczne i uzupełniająca RTH (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC);</li> <li>prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i RTH przedoperacyjnej) — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3–G4 i wie kość &gt; 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;</li> <li>postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznowy (miejscowy nawrót) MTM;</li> <li>rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1).</li> </ul> <p><b>Leczenie skojarzone: chirurgia, radioterapia, chemioterapia</b> W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &lt; 5 cm:</b> Leczenie chirurgiczne</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &gt; 5 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li><b>II linia:</b> Radioterapia pooperacyjna</li> </ul> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &lt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li><b>II linia:</b> Radioterapia pooperacyjna</li> </ul> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &gt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I linia:</b> Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna)</li> <li><b>II linia:</b> Leczenie chirurgiczne</li> <li><b>III linia:</b> Leczenie eksperymentalne: radioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna.</li> </ul> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez ≥5-10 lat. Uzupełniająca</p>			

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																		
		<p>chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia. W przypadku miejscowozaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytotastykiem w hipertermii.</p> <p>Leki ukierunkowane molekularnie, które posiadają zarejestrowane wskazania w mięśniakach tkanek miękkich.</p> <table border="1" data-bbox="891 379 1854 699"> <thead> <tr> <th>Typ histologiczny guza</th> <th>Lek</th> <th>Cel molekularny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GIST</td> <td>Imatynib</td> <td>KIT, PDGFRA</td> </tr> <tr> <td>GIST</td> <td>Sunitynib</td> <td>KIT, PDGFRA, VEGFR</td> </tr> <tr> <td>DFSP</td> <td>Imatynib</td> <td>PDGFRB</td> </tr> <tr> <td><i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i></td> <td>Trabectedyna</td> <td>? NER/mniejszy rowek spirali DNA</td> </tr> <tr> <td>Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii</td> <td>Pazopanib</td> <td>VEGFR, PDGFR</td> </tr> </tbody> </table> <p>GIST (<i>gastrointestinal stromal tumor</i>) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (<i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>) — włókniakomięsak guzowaty skóry.</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych podtypach histologicznych MTM, w tym inhibitory mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.</p>	Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny	GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA	GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR	DFSP	Imatynib	PDGFRB	<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA	Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny																		
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA																		
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR																		
DFSP	Imatynib	PDGFRB																		
<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA																		
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR																		
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012 [15]	<p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji.</p> <p>W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub</li> <li>• Hipertermia narządu z czynnikiem alfa martwicy w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B).</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów),</li> <li>• Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów);</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna,</li> <li>• Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych;</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna.</li> </ul> <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii)</li> <li>• Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięśniaki naczyń krwionośnych)</li> </ul>																		



Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doksorubicyna + dakarbazyna (mięśniaki gładkokomórkowe)</li> <li>• Imatyn b (włókniakomięśniaki skóry)</li> </ul> <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano)</li> <li>• Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięśniakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięśniakach oraz tłuszczakomięśniakach śluzowatych)</li> <li>• Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii)</li> <li>• Dakarbazyna + gemcytabina (mięśniaki gładkokomórkowe)</li> <li>• Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięśniaków)</li> </ul> <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p> <p>W odniesieniu do specyficznych typów histologicznych mięśniaków dostępne są anegdotyczne dowody na aktywność niektórych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów mTOR w w nowotworach z epitelioidalnych komórek przynacznyniowych (PEC-oma), często związanych ze stwardnieniem guzowatym.</p>
USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2007 [16]	<p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Podstawowym leczeniem jest leczenie operacyjne, w leczeniu nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami godne rozważenia są poniższe opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Operacja paliatywna w celu kontroli objawów</li> <li>• Najlepsza terapia wspomagająca</li> <li>• Obserwacja, jeśli asymptotyczny</li> </ul> <p>W specyficznych typach histologicznych MTM obiecującą aktywność wykazały niektóre leki ukierunkowane molekularnie, w tym sirolimus w monoterapii w PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i nawracającym naczyniakomięśniakotłuszczaku oraz w skojarzeniu z imatynibem w struniaku.</p>
Kanada	Cancer Care Ontario (CCO), 2009 [17]	<p>Każdy potwierdzony przypadek MTM powinien być skonsultowany przez zespół ekspertów, a następnie prowadzony przez wyspecjalizowany w leczeniu mięśniaków wielospecjalistyczny zespół.</p> <p>Optymalizacja terapii powinna być zapewniona poprzez integrację leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii. Dowody wskazują na skuteczność dodatkowej radioterapii i/lub chemioterapii pod względem lokalnej kontroli guza, funkcjonalności oraz czasu przeżycia wśród części pacjentów.</p> <p>Paliatywna terapia również powinna opierać się na chemioterapii.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślając indywidualny charakter leczenia uzależniony od decyzji doświadczonych zespołów ds. leczenia MTM.</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 [18]	<p>Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym MTM powinni być leczeni przez lub we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem ds. leczenia MTM.</p> <p>Podstawą leczenia MTM jest całkowita resekcja guza.</p> <p>U niektórych pacjentów kluczowymi elementami terapii jest radioterapia/chemioterapia. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślają natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy.</p>
Wielka Brytania	British Sarcoma Group (BSG), 2009 [19]	<p>Leczenie skojarzone: chirurgia, radioterapia, chemioterapia.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną wśród wszystkich pacjentów o określonej lokalizacji MTM;</li> <li>• Amputacja zdaje się być czasami jedyną opcją chirurgiczną, która pozwala osiągnąć odpowiednie marginesy;</li> <li>• Dla pacjentów z przygranicznym guzem resekcyjnym, przedoperacyjne leczenie chemioterapią oraz radioterapią powinno być rozważone i zależne</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>od indywidualnej histologii;</p> <p><b>Chemioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dodatkowa chemioterapia nie jest rekomendowana rutynowo, ale może być rozpatrywana w sytuacjach gdzie może przyczynić się do lokalnej kontroli choroby.</li></ul>

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych interferonu-beta-1a.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

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

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: interferon.

Data ostatniego wyszukiwania: 8.05.2014 r.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnośnie interferonu beta-1a w analizowanych wskazaniach.

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 5 maja 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

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

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

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

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

**Tabela 3 Kryteria włączenia oraz wykluczenia**

Opis	Komentarz
C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony) C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)	
Populacja: zgodnie z ww. kodami ICD-10	-
Interwencja: interferon beta-1a	W przypadku publikacji nie pozwalających na stwierdzenie, czy ocenianą interwencją był interferon beta-1a, włączono do analizy badania raportujące wyniki stosowania interferonu alfa. Wykluczono publikacje raportujące stosowanie innego interferonu niż IFN beta-1a.
Komparator: Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnawiano badań bezpośrednio porównujących interferon beta-1a z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy

Opis	Komentarz
	kontrolnej .
Rodzaj badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>– opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym),</li> <li>– rekomendacje finansowe,</li> <li>– badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego.</li> </ul> Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z <i>follow up</i> umożliwiającymi wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: włączone zostały badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność; odpowiedź na leczenie, jakość życia, inne, działania niepożądane.	-

## 5.2. Wyniki analizy klinicznej

### C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony)

W ramach przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano 4 publikacje [20]-[23], raportujące wyniki trzech badań dotyczących stosowania interferonu-beta-1a w terapii nowotworów nosowej części gardła.

Odnalezione publikacje raportują wyniki badań obserwacyjnych, stąd wnioskowanie oparte na prezentowanych w nich wynikach jest ograniczone.

#### *Mertens 1997 [20]*

Celem badania (NPC-91) była ocena skuteczności terapii łączonej obejmującej: chemioterapię poprzedzającą radioterapię, radioterapię oraz adjuwantową terapię interferonem beta (brak informacji odnośnie typu interferonu) w terapii zaawansowanych nowotworów części nosowej gardła. W trwającym od 1992 roku badaniu uczestniczyło 22 pacjentów (15 chłopców i 9 dziewczynek), z których 21 zostało zaklasyfikowanych do stopnia III (n=11) i IV (n=10) (wg AJCC), natomiast jednego pacjenta zakwalifikowano do stopnia II. Mediana wieku pacjentów wyniosła 12 lat (zakres 8-16 lat).

Spośród włączonych do badania pacjentów, 20/22 otrzymało (poprzedzając radioterapię) 3 cykle chemioterapii składającej się na: metotrekstat w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu; cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu i 5-fluorouracyl w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni oraz 6 dawek folianu wapnia (leucovorin) w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>, co 6 godzin od 2 dnia. Pacjent zakwalifikowany do II stopnia nie został poddany chemioterapii, natomiast u jednego pacjenta chemioterapia została przerwana po I cyklu ze względu na wystąpienie kardiotoxyczności.

Wszyscy pacjenci zostali poddani radioterapii, której dawka różniła się w zależności od stopnia choroby. Łączna dawka promieniowania w głównym miejscu napromieniowywania wyniosła 59,4 greja (Gy), a dawka pojedyncza wyniosła 1,8 Gy. W okolicę szyi dostarczono promieniowanie o łącznej wartości 45 Gy. Następnie, wszyscy pacjenci przyjmowali rekombinowany interferon beta w dawce 10<sup>5</sup> U/kg m.c./3x tydzień przez okres 6 miesięcy.

Utrzymującą się remisję uzyskano u 20 pacjentów i trwała ona od 5 do 52 miesięcy (mediana 32 miesiące). Odsetek przeżycia bez zdarzeń negatywnych wyniósł 91% (20/22) w 62 miesiącu obserwacji.

U dwóch pacjentów stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie – u pierwszego stwierdzono progresję nowotworu podczas chemioterapii, natomiast u drugiego odpowiedź na leczenie była nieznaczna. Mimo poddania pacjentów dalszej radioterapii (z powodu progresji nowotworu), pacjenci zmarli po 5 i 9 miesiącach od postawienia diagnozy.

U pozostałych pacjentów (n=2), po zastosowaniu chemioterapii uzyskano dobrą odpowiedź kliniczną. Po zakończeniu radioterapii pacjenci utrzymali pełną remisję kliniczną i radiologiczną.

#### *Mertens 2005 [21]*

Publikacja przedstawia wyniki badania NPC-91 za okres 1992 - 2003, obejmujące 59 pacjentów (58 z wysokim ryzykiem) z diagnozą nowotworu złośliwego części nosowej gardła. W trwającym od 1992 roku badaniu uczestniczyło 59 pacjentów (37 chłopców i 22 dziewczynek), z których 21 zostało zaklasyfikowanych do stopnia III (n=5) i IV (n=53) (wg AJCC), natomiast jednego pacjenta zakwalifikowano do stopnia II. Mediana wieku pacjentów wyniosła 13,4 lat (zakres 8,7-24,5 lat). W momencie diagnozy, dwóch pacjentów było w wieku >18 lat.

Schemat terapii był identyczny z opisanym w publikacji Mertens 1997. Adjuwantowa terapia interferonem beta obejmowała podawanie rekombinowanego (n=49) oraz natywnego (n=10) interferonu beta.

Analizę danych objęła okres do marca 2004 roku.

Spośród pacjentów włączonych do badania, jeden nie przyjmował chemioterapii (pacjent z nowotworem stopnia II), a u jednego pacjenta chemioterapię przerwano po 1 cyklu z powodu efektów niepożądanych (kardiotoksyczność).

U jednego pacjenta zaobserwowano progresję nowotworu w trakcie chemioterapii. Po dwóch cyklach terapii, została ona przerwana, a pacjenta poddano radioterapii – mimo to, pacjent zmarł po 9 miesiącach z powodu progresji choroby.

U czterech pacjentów wystąpił nawrót choroby po zakończeniu terapii. U jednego pacjenta nawrót choroby wystąpił lokalnie po 12 miesiącach od zakończenia terapii, natomiast u 3 pacjentów stwierdzono odległe przerzuty do kości i płuc w 14, 15 i 18 miesiącu od postawienia diagnozy (u 2 pacjentów przerzuty do kości, u 1 pacjenta do kości i płuc). Trzech z tych pacjentów zostało poddane dalszej chemioterapii w celu leczenia przerzutów. Jeden z nich pozostał żywy po 28 miesiącach od diagnozy przerzutu. Drugi pacjent ponownie uzyskał pełną remisję po 20 miesiącach od postawienia pierwszej diagnozy. Trzeci pacjent zmarł po 7 miesiącach z powodu progresji nowotworu.

Pacjenci, którzy otrzymali pełne 3 cykle chemioterapii neoadjuwantowej (n=56), uzyskali dobrą odpowiedź na leczenie, a pełną odpowiedź (brak obecności guza w badaniu MRI) uzyskało 14% pacjentów z tej grupy. Pozostała część (84% pacjentów) uzyskała odpowiedź częściową.

Siedemdziesiąt dwa procent pacjentów uzyskało całkowitą remisję po ukończeniu chemio- i radioterapii. Niemniej jednak, po zakończeniu terapii interferonem, 57 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (włączając pacjenta który z powodu kardiotoksyczności otrzymał tylko jeden cykl chemioterapii) i 1 pacjent z grupy niskiego ryzyka uzyskali całkowitą remisję. Pierwszą całkowitą remisję trwającą przez okres 10-108 miesięcy (mediana 47,6 miesięcy, CI: 36,7-53,4) uzyskano u 54 pacjentów. Średni okres przeżycia wyniósł 23,45 miesięcy (SE=0,40 miesiąca), a średnie przeżycie całkowite wyniosło 60,13 miesięcy (SE=1,70 miesiąca).

Przeżycie wolne od choroby oszacowano na poziomie 91%, natomiast całkowity współczynnik przeżycia wyniósł 95%.

*Wolff 2010 [22]*

Celem badania była ocena skuteczności terapii po długim okresie obserwacji u pacjentów z diagnozą nowotworu części nosowej gardła i poddanych radio(chemio)terapii.

W okresie od lutego 1992 do lipca 2008 terapii poddano 26 dorosłych (21 mężczyzn, 5 kobiet) z diagnozą nowotworu części nosowej gardła (17 rak kolczystokomórkowy skóry, 9 rak niezróżnicowany) bez przerzutów odległych. Mediana wieku pacjentów wyniosła 60 lat (zakres 28-81). Dwoch pacjentów zaklasyfikowano do stopnia II, 9 do stopnia III, a 15 do stopnia IV (wg kryteriów UICC/AJCC). Ocena histologiczna guzów wykazała obecność raka kolczystokomórkowego skóry (RKS) z keratynizacją u 4 pacjentów (15%), RKS bez keratynizacji u 13 pacjentów (50%) i nowotwór niezróżnicowany u 9 pacjentów (35%).

Spośród pacjentów analizowanych w ramach tego badania, 6 było poddanych terapii łączonej obejmującej chemioterapię neoadjuwantową, radioterapię oraz adjuwantową terapię interferonem beta ( $10^5$  IU/kg masy ciała/3x tydzień przez 6 miesięcy). Terapię interferonem rozpoczęto w ciągu 4 tygodni po zakończeniu i ustąpieniu efektów niepożądanych związanych z radioterapią.

U pacjentów poddanych terapii interferonem, zdiagnozowano nowotwór niezróżnicowany.

Po medianie okresu obserwacji wynoszącym 96 miesięcy (zakres 9-198 miesięcy), wszyscy pacjenci poddani terapii interferonem żyli na dzień zakończenia okresu obserwacji. U jednego z tych pacjentów stwierdzono lokoregionalny nawrót choroby po okresie 36,8 miesięcy. Pacjenta poddano ratującej chemioterapii, która okazała się skuteczna.

*Buehrlen 2012 [23]*

Celem badania była ocena skuteczności terapii łączonej obejmującej chemioterapię, radioterapię i terapię interferonem beta-1a u pacjentów z diagnozą nowotworu części nosowej gardła. W badaniu trwającym do 2003 do 2010 roku uczestniczyło 45 pacjentów (w wieku 8-20 lat). Spośród nich, u jednego zdiagnozowano nowotwór stopnia II, a u pozostałych 44 pacjentów stopnia III i IV.

Pacjent zaklasyfikowany do II stopnia (grupa niskiego ryzyka) otrzymał terapię obejmującą 2 cykle chemioterapii (cisplatyna w dawce  $20 \text{ mg/m}^2$  w dniach 1-3) i towarzyszącą jej radioterapię w dawce 45 + 14,4 Gy. Następnie, w ramach terapii adjuwantowej, pacjent przyjmował interferon beta-1a.

Pacjenci zaklasyfikowani do stopnia III i IV (grupa wysokiego ryzyka) otrzymali terapię obejmującą 3 cykle chemioterapii (cisplatyna w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu; 5-fluorouracyl w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 oraz 6 dawek folianu wapnia (leucovorin) w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>, co 6 godzin tuż po podaniu cisplatyny). Zaprezentowany schemat stanowi zmodyfikowany schemat z badania NPC-91. Następnie, w zależności od uzyskania całkowitej remisji, pacjenci zostali poddani radioterapii (45 + 9,4 Gy dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję; 45 +14,4 Gy dla pozostałych) oraz towarzyszącej chemioterapii – 2 cykle (cisplatyna 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3). Następnie pacjenci zostali poddani adjuwantowej terapii interferonem beta-1a

Do roku 2010, 89% pacjentów przyjmowało naturalny interferon beta (Fiblaferon) w dawce 100 000 IU/kg m.c./3x tydzień. Pozostali pacjenci (11%), przyjmowało rekombinowany interferon beta-1a (Rebif) w dawce 5 mln IU/kg m.c./3x tydzień. Maksymalna pojedyncza dawka preparatu Rebif wyniosła 6 mln IU/kg m.c./3x tydzień.

Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o cztery kategorie: całkowita odpowiedź (CR, brak dowodów choroby), częściowa odpowiedź (PR, spadek o co najmniej 50% w największym rozmiarze docelowej zmiany, brak dowodów nowych zmian lub progresji obecnych), stabilną chorobę (SD, małe zmiany nie spełniające kryteriów odpowiedzi częściowej), progresja choroby (PD, wzrost o co najmniej 25% w największym rozmiarze docelowej zmiany lub obecność nowych zmian). Dodatkowo, wprowadzono kryterium bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, brak mierzalnych dowodów choroby przy jednoczesnej asymetrii regionu guza lub uwydatnienie w badaniu kontrastowym).

Pacjent z grupy niskiego ryzyka uzyskał dobrą częściową odpowiedź, z małą, wyodrębnioną pozostałością guza, którą stwierdzono po 5 tygodniach od zakończenia radioterapii i po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii interferonem.

Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (n=41), odpowiedź na leczenie po 3 cyklach chemioterapii ocenianą w badaniu MRI uzyskała: CR: 5/41 (12,2%), VGPR: 12/41 (29,3%), PR: 23/41 (56,1%), SD: 1/41 (2,4%). Nie zaobserwowano progresji guza u żadnego pacjenta. U trzech pozostałych pacjentów, zaobserwowano częściową odpowiedź (z wykorzystaniem PET/PET-CT). Ogólna odpowiedź na terapię neoadjuwantową wyniosła 98% (43/44 pacjentów).

U jednego pacjenta, u którego stwierdzono stabilną chorobę (SD) uzyskał bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPD), a po terapii interferonem stwierdzono odpowiedź całkowitą.

U jednego z dwóch pacjentów z odpowiedzią częściową po zakończeniu terapii interferonem stwierdzono przerzuty.

Badanie MRI u jednego pacjenta wykazało progresję choroby po zakończeniu terapii, jednak biopsja nie potwierdziła rozwoju guza, a pacjent uzyskał całkowitą remisję bez dodatkowego leczenia.

Podsumowując, odpowiedź całkowitą (CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPD) uzyskało 41,5% pacjentów po neoadjuwantowej chemioterapii i 79% pacjentów po radioterapii. Po zakończeniu terapii interferonem, tylko dwóch pacjentów nie uzyskało CR lub VGPD, a u 10 pacjentów wynik badania MRI wykazał niewielkie zmiany. W trakcie dalszej obserwacji, u części pacjentów zmiany uległy zmniejszeniu i utrzymały się bez dalszej progresji.

Odsetek przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (EFS) po medianie czasu obserwacji równym 30 miesięcy (zakres 6-95 miesięcy) wyniósł 92% (95% CI: 77,9-97,5%), natomiast całkowity współczynnik przeżycia (OS) wyniósł 97% (95% CI: 80,9-99,6%).

**Tabela 4. Wyniki badania Buehrlen 2012 – ocena za pomocą MRI**

Punkt oceny	Brak informacji	CR	VGPR	PR	SD	PD	Suma
Po chemioterapii neoadjuwantowej*	3**	5	12	23	1	0	44
6 tygodni po zakończeniu radioterapii	7	17	13	8	0	0	45
Po zakończeniu terapii interferonem	8	25	10	0	0	2	45

CR – odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilna choroba, PD – progresja choroby  
 \* - dane tylko dla grupy wysokiego ryzyka  
 \*\* - PR oceniono z wykorzystaniem obrazowania PET/PET-CT

#### C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

### 5.3. Bezpieczeństwo

Mertens 1997, Mertens 2005 [20], [21]

Efekty niepożądane związane z podawaniem interferonu beta obejmowały gorączkę, objawy grypopodobne i bóle głowy (rzadko). Były one dobrze tolerowane, a pacjenci radzili sobie z nimi we własnym zakresie. Związany ze stosowaniem interferonu wzrost temperatury do 38,5°C był odwracany poprzez przyjmowanie paracetamolu.

Wolff 2010 [22]

U pacjentów poddanych terapii interferonem, nie stwierdzono efektów niepożądanych stopnia  $\geq 2$ . U jednego pacjenta wystąpiła anemia i leukopenia stopnia 1. Terapia interferonem beta była dobrze tolerowana i mogła być regularnie stosowana u wszystkich 6 pacjentów.

Buehrlen 2012 [23]

Podczas terapii interferonem stwierdzono leukopenię 3 stopnia u 11 pacjentów (10 przyjmujących Fibaferon i 1 przyjmującego Rebif), a leukopenię 4 stopnia u 1 pacjenta (przyjmującego preparat Fibaferon). U 8 pacjentów wystąpiła gorączka niskiego stopnia, której skutecznie zapobiegano poprzez podawanie paracetamolu. Terapia interferonem została przerwana u jednego pacjenta z powodu leukopenii. W jednym przypadku trzeba było dwukrotnie zmniejszyć dawkowanie interferonu.

#### 5.3.1. Dane dotyczące bezpieczeństwa w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych

Rebif (interferon-beta-1a) [7]

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu Rebif

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ ):	Często ( $\geq 1/100$ do $1/10$ ):	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ):	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ ):	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):	Nieznana:
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość			Zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy, Pancytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne		
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy			
Zaburzenia psychiczne		Depresja, bezsenność		Próby samobójcze		

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Drgawki			Przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostżenia objawów stwardnienia rozsianego
Zaburzenia oka			Zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)			
Zaburzenia naczyniowe			Incydenty zakrzepowozatorowe			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, nudności				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz	Znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, Łysienie	Pokrzywka	Obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy), rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, ból stawów		Toczeń rumieniowaty indukowany lekami		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						



Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia, zwiększona potliwość	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia		
---	---	--	---	--	--	--

\* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebig 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

#### Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesiączkowego i krwotoków z dróg rodnych. Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autooprzeciwciał.

## 6. Analiza ekonomiczna

### *C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)*

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną interferonu beta-1a w populacji pacjentów określonych kodem ICD-10: C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi). W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

### *C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony)*

Jeśli chodzi o wskazania C11.9, Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta-1a w populacji pacjentów określonej kodem ICD-10: C11.9, która polegać będzie na zestawieniu kosztów interferonu beta-1a.

#### 6.1. Opublikowane analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

#### 6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu beta-1a we wskazaniu C11.9 wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do stabilizacji parametrów hematologicznych (poziom hemoglobiny, hematokrytu, płytek krwi), niezależności od flebotomii oraz redukcji splenomegalii.

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną interferonu beta-1a w populacji zgodnej z wnioskowaną (brak badań bezpośrednio porównujących z grupą kontrolną), nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta-1a dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

#### **Cel analizy**

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania chemioterapii opartej o interferon beta-1a u pacjentów z rozpoznaniem zgodnymi z kodami ICD-10: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony).

#### **Technika analityczna**

Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

#### **Porównywane interwencje**

Zgodnie z odnalezionymi badaniami, interferon beta-1a stosowany był jako terapia adjuwantowa, w związku z tym nie wybrano komparatora dla interferonu beta-1a.

### Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy.

### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na 1 tydzień trwania terapii. Uzasadnieniem takiego wyboru jest dawkowanie leku w włączonych do analizy klinicznej badaniach, które odnosiło się do dawkowania tygodniowego. Średnia dawka interferonu beta-1a we włączonych do analizy klinicznej badaniach wynosiła  $10^5$  IU/kg m.c./3 x w tygodniu.

### Dyskontowanie

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

### Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodami ICD-10: C11.9, może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

Interferon beta-1a nie jest w chwili obecnej refundowany w Polsce, dlatego wykorzystano dane pochodzące z British National Formulary odnoszące się do ceny leku Rebif [24].

Koszt ampułko-strzykawkowej zawierającej 22 mikrogramy (6 mln jednostek) wynosi 48,16 funtów, tj. ok. 250 zł.

## 6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony)

W tabeli 6. zestawiono konsekwencje zdrowotne związane ze stosowaniem interferonu beta-1a w terapii nowotworów nosowej części gardła. Podkreślić należy, iż interferon beta-1a był stosowany w ramach terapii adjuwantowej, po wcześniejszym zastosowaniu indukcyjnej chemioterapii oraz radiochemioterapii.

**Tabela 6 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem interferonu beta-1a w terapii nowotworów części nosowej gardła na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej; IFN stosowany w terapii adjuwantowej**

Konsekwencje zdrowotne	Wynik
<b>Mertens 1997 (n=22)</b> (62 miesiąc obserwacji)	
Odsetek przeżyć bez zdarzeń negatywnych	20/22 (91%)
Zgon	2/22 (9%)
<b>Mertens 2003 (n=59)</b> (okres obserwacji: 10-108 miesięcy [mediana 47,3 miesięcy; CI: 36,7-53,4])	
Całkowita odpowiedź	14%
Częściowa odpowiedź	86%
Całkowita remisja po ukończeniu terapii interferonem	98%
Średni okres przeżycia	23,45 miesięcy (SE=0,40 miesiąca)
Średnie przeżycie całkowite	60,13 miesięcy (SE=1,70 miesiąca)
Przeżycie wolne od choroby	91%
Całkowity współczynnik przeżycia	95%
<b>Wolff 2010 (n=6)</b> (mediana okresu obserwacji: 96 miesięcy (zakres 9-198 miesięcy))	
Przeżycie	100%
<b>Buehrlen 2012 (n=45)</b> (mediana okresu obserwacji: 30 miesięcy (zakres 6-95 miesięcy))	
Odsetek przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (EFS)	92% (95% CI: 77,9-97,5%)
Całkowity współczynnik przeżycia (OS)	97% (95% CI: 80,9-99,6%)

Konsekwencje zdrowotne	Wynik
<b>Działania niepożądane</b>	
<b>Wolff 2010 (n=6)</b>	
Anemia i leukopenia stopnia 1	1
<b>Buehrlen 2012 (n=45)</b>	
Leukopenia stopnia 3	11
Leukopenia stopnia 4	1
Gorączka niskiego stopnia	8
Przerwanie terapii z powodu leukopenii	1

Tabela 7. Podsumowanie kosztów na 1 tydzień terapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 1 tydzień / PLN (min-max) (Koszt inkrementalny)
Interferon beta-1a	<p>10<sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień (badania uwzględnione w analizie klinicznej)</p> <p>Przyjęto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeciętna masa ciała - 70kg</li> <li>- min - przeciętna masa ciała dziecka - 35kg</li> <li>- max - masa ciała - 90kg</li> </ul>	<p>875,70 (437,85 – 1 125,90) (British National Formulary)</p>

#### 6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykonana na bazie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których interferon beta-1a stosowano jako terapię adjuwantową wykazała, iż stosowanie interferonu-beta-1a wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, całkowitej remisji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez zdarzeń negatywnych.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną interferonu beta-1a z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta-1a dla populacji pacjentów zgodnej określonych kodem ICD-10: C11.9.

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie interferonu beta-1a będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden tydzień terapii średnio o 875,70 PLN (437,85 PLN – 1 125,90 PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

### 7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych pochodzących z NFZ zestawiono potencjalne roczne koszty stosowania produktu leczniczego interferon-beta-1a w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce w populacji wskazanych przez ekspertów (pozyskanych w poprzednich ocenach).

#### 7.1. Zestawienie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania z odnalezionych badań (brak wnioskowanego wskazania wśród zarejestrowanych wskazań leku), ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego. Oszacowanie dotyczące populacji pacjentów oparto o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i z uwagi na fakt iż dostępne dane są ograniczone do pełnych kodów ICD-10, otrzymaną populację należy traktować jako zawyżoną.

Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu beta-1a we wskazaniu określonym kodem C11

Wariant	Dawka	Masa ciała [kg]	Cena za dawkę / PLN	Długość leczenia w roku/dni	Populacja*
podstawowy	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	70	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	123
minimalny	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	35	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	123
maksymalny	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	90	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	123

\* - estymacja dla roku 2014 w oparciu o dane KRN za lata 2005-2011

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

**Tabela 9. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego we wskazaniu określonym kodem C11**

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Interferon $\beta$ -1a	C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony)	podstawowy	5 600 977
		minimalny	2 800 488
		maksymalny	7 201 256

**Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu beta-1a we wskazaniu określonym kodem C49**

Wariant	Dawka	Masa ciała [kg]	Cena za dawkę / PLN	Długość leczenia w roku/dni	Populacja*
podstawowy	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	70	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	464
minimalny	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	35	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	464
maksymalny	10 <sup>5</sup> IU/kg m.c./3x tydzień	90	16,78 za 1 mU	26 tygodnie	464

\* - estymacja dla roku 2014 w oparciu o dane KRN za lata 2005-2011

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

**Tabela 11. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego we wskazaniu określonym kodem C49**

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Interferon $\beta$ -1a	C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi)	podstawowy	21 128 889
		minimalny	10 564 444
		maksymalny	27 165 715

## 7.2. Ograniczenia i wnioski

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

Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obarczone jest dużą niepewnością.

Z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z diagnozą określoną kodem ICD-10: C49.0, przyjęto dawkowanie wykorzystywane w terapii nowotworów części nosowej gardła.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu beta-1a w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu beta-1a w terapii nowotworu złośliwego części nosowej gardła, nie określonego (ICD-10: C11) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 5,6 mln PLN (2,8 mln PLN – 7,2 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu beta-1a w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu beta-1a w terapii nowotworu złośliwego tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi (ICD-10: C49) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 21,1 mln PLN (10,6 mln PLN – 27,1 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego interferon beta-1a w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C11.9 i C49.0 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

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

W korespondencji z dnia 11 kwietnia 2014 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu beta-1a w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony) i C49.0 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego interferon beta-1a oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu (do dnia zakończenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi).

### **Problem zdrowotny**

#### *C11.9 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony*

Występowanie nowotworów w tej lokalizacji wydaje się być związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Odróżnia to nowotwory w tej lokalizacji od pozostałych raków głowy i szyi gdzie główną rolę przypisuje się paleniu i spożywaniu alkoholu. W klasyfikacji WHO wyróżnia się 3 typy raka nosowej części gardła: raka rogowaciejącego (grupa I), raka nierogowaciejącego (grupa II) i raka niezróżnicowanego (grupa III). Co ważne raki te są szczególnie wrażliwe na chemioterapię i napromienianie.

#### *C49.0 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi*

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

Nowotwory łagodne tkanek miękkich, takie jak naczyniaki czy tłuszczaki tkanki podskórnej, są częste, jednak nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) występują rzadko – stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych, aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. Są także wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym, ze względu na fakt występowania wielu histologicznych podtypów MTM.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogeny ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Interferon beta-1a znajduje zastosowanie jako terapia adjuwantowa po wcześniejszych liniach leczenia (chemio- i radioterapia), stąd nie zdefiniowano komparatorów.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

W ramach przeglądu systematycznego baz danych, zidentyfikowano 4 publikacje, raportujące wyniki trzech badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, dotyczących stosowania interferonu-beta-1a w terapii nowotworów nosowej części gardła.

Interferon beta w ramach włączonych do analizy badań był stosowany jako terapia adjuwantowa po wcześniejszej chemo- i radioterapii. W związku z tym, uzyskane efekty zdrowotne odnoszą się do całości zastosowanej terapii i nie wynikają tylko z terapii interferonem.

Większość pacjentów analizowanych w ramach włączonych do przeglądu badań, charakteryzowało się zaawansowanym stopniem choroby (III i IV stopień). U pacjentów stosowano terapię łączoną obejmującą indukcyjną chemioterapię, chemoradioterapię i następującą po niej adjuwantową chemioterapię interferonem beta. Pacjenci dobrze odpowiadali na podstawowe leczenie, które skutkowało wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie. Dalsza terapia interferonem beta wiązała się z utrzymaniem dobrej odpowiedzi na leczenie oraz uzyskaniem przekraczającego 90% odsetka dla punktów końcowych: przeżycie bez zdarzeń negatywnych, całkowita remisja, przeżycie wolne od choroby oraz całkowity współczynnik przeżycia.

Terapia interferonem beta była dobrze tolerowana, a efekty niepożądane związane z jego podawaniem nie wiązały się z przerwaniem terapii przez pacjentów.

### **Analiza ekonomiczna**

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu-beta-1a wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, całkowitej remisji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez zdarzeń negatywnych.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną interferonu beta-1a z komparatorem w populacji zgodnej z wnioskowaną, nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta-1a dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie interferonu beta-1a będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden tydzień terapii średnio o 875,70 PLN (437,85 PLN – 1 125,90 PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

#### **Analiza wpływu na budżet**

Z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z diagnozą określoną kodem ICD-10: C49.0, przyjęto dawkowanie wykorzystywane w terapii nowotworów części nosowej gardła.

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu beta-1a w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu beta-1a w terapii nowotworu złośliwego części nosowej gardła, nie określonego (ICD-10: C11) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 5,6 mln PLN (2,8 mln PLN – 7,2 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

W wariancie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania interferonu beta-1a w ramach chemioterapii opartej o podawanie interferonu beta-1a w terapii nowotworu złośliwego tkanki łącznej i innych tkanek miękkich głowy, twarzy i szyi (ICD-10: C49) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 21,1 mln PLN (10,6 mln PLN – 27,1 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowanie dotyczące populacji pacjentów oparto o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i z uwagi na fakt iż dostępne dane są ograniczone do pełnych kodów ICD-10, otrzymaną populację należy traktować jako zawyżoną.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do stosowania interferonu beta-1a w analizowanych wskazaniach.

Rekomendacje odnoszące się do leczenia nowotworów części nosowej gardła wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii adjuwantowej po wcześniejszym zastosowaniu chemo- i radioterapii.

## 9. Piśmiennictwo

- [1] Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie dostępne online: <http://85.128.14.124/krn/> dostęp 16.12.2013
- [2] Kawecki A, Nawrocki S., (red.), Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011, [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok\\_2011\\_\\_01\\_Nowotwory\\_nablonkowe\\_glowy\\_i\\_szyi.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi.pdf) dostęp 20.12.2013
- [3] Jassem J, Kawecki A (red.) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Dostępne on-line: [http://www.opk.viamedica.pl/darmowy\\_pdf.phtml?indeks=14&indeks\\_art=96](http://www.opk.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=14&indeks_art=96) dostęp 23.04.2014
- [4] Krzakowski M. (red.) Onkologia kliniczna, Tom 2. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Warszawa 2006
- [5] Anna Szadowska, Piotr Sowa, Piotr Potemski; w Onkologia, Podręcznik dla lekarzy i studentów, pod red. Radziśława Kordka. Gdańsk 2013
- [6] Charakterystyka produktu leczniczego Avonex
- [7] Charakterystyka produktu leczniczego Rebif
- [8] Roland N.J., Paleri V. (red.) Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
- [9] National Cancer Institute (2012). Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/nasopharyngeal/HealthProfessional/page1/AllPages>, dostęp 20.04.2014
- [10] Chan A.T.C., et al. (2012) Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii83–vii85.
- [11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2013) Head and Neck Cancers, version 2.2013
- [12] Kawecki A., Nawrocki S. (red.) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Via Medica Gdańsk 2013.
- [13] Meder J. (red.) Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Warszawa 2011
- [14] Rutkowski P., Krzemieniecki K. (red.) Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Via Medica Gdańsk 2013.
- [15] European Sarcoma Network Working Group. (2012) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7):vii92–9.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2007. Soft Tissue Sarcoma ver. 2.2007
- [17] Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009
- [18] National Institute for Health and Clinical Excellence, Improving Outcomes for People with Sarcoma, Marzec 2006
- [19] Grimer R., et al. (2010) Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. *Sarcoma* 2010:506182
- [20] Mertens R., et al. (1997) Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Cancer* 80(5):951-9.
- [21] Mertens R., et al. (2005) Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 104(5):1083-9.
- [22] Wolff H.A., et al. (2010) Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:89-97.
- [23] Buehrlen M., et al. (2012) Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults. *Cancer* 118:4892-900.

- 
- [24] Rebif – British National Formulary - <http://www.evidence.nhs.uk/formulary/bnf/current/8-malignant-disease-and-immunosuppression/82-drugs-affecting-the-immune-response/824-other-immunomodulating-drugs/interferon-beta/interferon-beta/interferon-beta-1a/rebif>, dostęp 15.05.2014



## 10. Aneks

## 10.1. Załącznik 1. Wyciąg z obwieszczenia MZ z 23.04.2014

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Bleomycinum	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000, IU/fiolkę, 1, fio ka, a, 10, ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	C11.9
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., po, 5, ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,67	C11.9, C49.0
	Carbomedac, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., po, 15, ml, 5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	
	Carbomedac, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., po, 45, ml, 5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	
	Carbomedac, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., po, 60, ml, 5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	176	
	Carbomedac, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., po, 100, ml, 5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	
	Carboplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 50, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	14,67	
	Carboplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 150, mg, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	44	
	Carboplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 450, mg, 1, fiol.a, 45, ml, 5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	132	
	Carboplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 600, mg, 1, fiol.a, 60, ml, 5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	176	
	Carboplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1000, mg, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	
	Carboplatin, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	14,67	
	Carboplatin, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., a, 15, ml, 5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	44	
	Carboplatin, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol., a, 45, ml, 5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	
	Carboplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 45, ml, 5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	132	
	Carboplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	14,67	
	Carboplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	44	
	Carboplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 60, ml, 5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	176	
	Carboplatin, Pfizer,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	14,67	
	Carboplatin, Pfizer,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44	
	Carboplatin, Pfizer,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 10, mg/ml, 1, fiol.a, 45, ml, 5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
Cisplatinum	Cisplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg, 1, fiol.a, 20, ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	C11.9, C49.0
	Cisplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 25, mg, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	
	Cisplatin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 50, mg, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	
	Cisplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	
	Cisplatin, Actavis,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	
	Cisplatin, Teva,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	
	Cisplatin, Teva,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	
	Cisplatin, Teva,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	
	Cisplatinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol., a, 10, ml, 5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	
	Cisplatinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	
	Cisplatinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol., a, 100, ml, 5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	
	Cyclophosphamidum	Endoxan,, drażetki,, 50, mg, 50, draż., 5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	72,52	
Endoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 200, mg, 1, fiol.s.subs., 5909990240913		1010.1, Cyclophosphamidu m inj.	14,58	15,31	
Endoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 1, g, 1, fiol.s.subs., 5909990241019		1010.1, Cyclophosphamidu m inj.	54,96	57,71	
Dacarbazinum	DACARBAZIN, TEVA,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, wstrzykiwań, i, infuzji,, 100, mg, 10, fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76	C11.9, C49.0
	DACARBAZIN, TEVA,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, wstrzykiwań, i, infuzji,, 200, mg, 10, fiol., 5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,52	
	Detimedac, 100, mg,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, wstrzykiwań, lub, infuzji,, 100, mg, 10, fiol., po, 100, mg, 5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,76	
	Detimedac, 1000, mg,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1000, mg, 1, fiol., po, 1000, mg, 5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,76	
	Detimedac, 200, mg,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, wstrzykiwań, lub, infuzji,, 200, mg, 10, fiol., po, 200, mg, 5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,52	
Docetaxelum	Camitotic,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 1, ml, 5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	226,8	C11.9
	Camitotic,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 4, ml, 5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	900,73	
	Camitotic,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 7, ml, 5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2247,7	1587,6	
	Docetaxel, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg, 1, fiol., a, 2, ml,	1013.0,	246,02	226,8	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990777006	Docetaxelum			
	Docetaxel, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 80, mg, 1, fiol., a, 8, ml, 5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	907,2	
	Docetaxel, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 160, mg, 1, fiol., a, 16, ml, 5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1106,67	
	Docetaxel, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 1, ml, 5909990994557	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	
	Docetaxel, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 4, ml, 5909990994564	1013.0, Docetaxelum	226,8	238,14	
	Docetaxel, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 8, ml, 5909990994601	1013.0, Docetaxelum	453,6	476,28	
	Docetaxel, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, , mg/ml, 1, fiol., a, 2, ml, 5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,04	
	Docetaxel, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, , mg/ml, 1, fiol., á, 8, ml, 5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,2	272,16	
	Docetaxel, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, , mg/ml, 1, fiol., á, 16, ml, 5909990786480	1013.0, Docetaxelum	486	510,3	
	Docetaxel, Kabi,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 80, mg/4ml, 1, fiolka, po, 4, ml, 5909990994328	1013.0, Docetaxelum	864	907,2	
	Docetaxel, Kabi,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 120, mg/6ml, 1, fiolka, po, 6ml, 5909990994342	1013.0, Docetaxelum	1296	1360,8	
	Docetaxel, Kabi,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 160, mg/8ml, 1, fiolka, po, 8ml, 5909990994359	1013.0, Docetaxelum	1728	1814,4	
	Docetaxel, Kabi,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 180, mg/9ml, 1, fiolka, po, 9, ml, 5909990994366	1013.0, Docetaxelum	1944	2041,2	
	Docetaxel, Kabi,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiolka, po, 1, ml, 5909991030001	1013.0, Docetaxelum	216	226,8	
	Docetaxel, TEVA,, koncentrat, i, rozpuszczalnik, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/0,5ml, 1, fiol., 0,5, ml, +, 1, fiol., rozp., 1,5, ml, 5909990744688	1013.0, Docetaxelum	70,92	74,47	
	Docetaxel, TEVA,, koncentrat, i, rozpuszczalnik, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 80, mg/2ml, 1, fiol., a, 2, ml, +1fiol., rozp., a, 6, ml, 5909990744695	1013.0, Docetaxelum	283,69	297,87	
Doxorubicinum	Adriblastina, PFS,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07	C11.9, C49.0
	Adriblastina, PFS,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	
	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	9,07	
	Adriblastina, R.D.,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 50, mg, 1, fiol.liof., 5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	
	BIORUBINA, ,, roztwór, do, wstrzykiwań, i, infuzji,, 10, mg, 1, fiol., a, 5, ml, 5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,07	
	Doxorubicin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,07	
	Doxorubicin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 50, mg, 1, fiol., a, 25, ml, 5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	
	Doxorubicin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	
	Doxorubicin, -, Ebewe,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 200, mg, 1, fiol., a, 100, ml, 5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990614844	Doxorubicinum			
	Doxorubicin, medac., roztwór, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	9,07	
	Doxorubicin, medac., roztwór, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	18,14	
	Doxorubicin, medac., roztwór, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	
	Doxorubicin, medac., roztwór, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 75, ml, 5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	
	Doxorubicin, medac., roztwór, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	
	Doxorubicinum, Accord., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	
	Doxorubicinum, Accord., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol., a, 25, ml, 5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	
	Epimedac., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	
	Epimedac., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	
	Epimedac., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	
	Epimedac., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	
	Epimedac., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	
	Epirubicin, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 10, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	
	Epirubicin, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 50, mg, 1, fiol.a, 25, ml, 5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	
	Epirubicin, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg, 1, fiol.a, 50, ml, 5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	
Epirubicinum	Epirubicin, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 200, mg, 1, fiol.a, 100, ml, 5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	C11.9, C49.0
	Epirubicin, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	
	Epirubicin, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol., a, 25, ml, 5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	
	Epirubicin, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol., a, 100, ml, 5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	
	Episindan., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	
	Episindan., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	
	Episindan., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	
	Episindan., roztwór, do, wstrzykiwań,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	
	Farmorubicin, PFS., roztwór, do, wstrzykiwań, i, infuzji,, 2, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, (szklana),	1015.0,	32,4	34,02	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990752416	Epirubicinum			
	Farmorubicin, PFS., roztwór, do, wstrzykiwań, i, infuzji., 2, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	
Etoposidum	Etoposid, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 50, mg, 1, fiol., a, 2,5, ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	8,51	C11.9, C49.0
	Etoposid, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 100, mg, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	17,01	
	Etoposid, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 200, mg, 1, fiol., a, 10, ml, 5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	34,02	
	Etoposid, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 400, mg, 1, fiol., a, 20, ml, 5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	68,04	
	Etoposid, Actavis., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 20, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	
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	C11.9
	5, Fluorouracil, -, Ebewe., roztwór, do, wstrzykiwań, i, infuzji., 1000, mg, 1, fiol., a, 20, ml, 5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	
	5, Fluorouracil, -, Ebewe., roztwór, do, wstrzykiwań, i, infuzji., 250, mg, 5, amp., a, 5, ml, 5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	
	Fluorouracil, 1000, medac., roztwór, do, wstrzykiwań., 50, mg/ml, 1, fiol.a, 20, ml, 5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	
	Fluorouracil, 500, medac., roztwór, do, wstrzykiwań., 50, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	
	Fluorouracil, 5000, medac., roztwór, do, wstrzykiwań., 50, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	
	Fluorouracil, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji., 50, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	
	Fluorouracil, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji., 50, mg/ml, 1, fiol., a, 10, ml, 5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	
	Fluorouracil, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji., 50, mg/ml, 1, fiol., a, 20, ml, 5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	
Fluorouracil, Accord., roztwór, do, wstrzykiwań, lub, infuzji., 50, mg/ml, 1, fiol., a, 100, ml, 5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76		
Gemcitabinum	Gembin., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 0,04, g/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	104,33	C11.9, C49.0
	Gembin., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 0,04, g/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	20,87	
	Gembin., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 0,04, g/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	208,66	
	GEMCIT., proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 38, mg/ml, 1, fiol., a, 10, ml, 5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	
	GEMCIT., proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 38, mg/ml, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	
	GEMCIT., proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 38, mg/ml, 1, fiol., a, 2, g, 5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	
	Gemcitabine, Polfa, Łódź., proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 200, mg, 1, fiol., 5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	20,87	
Gemcitabine, Polfa, Łódź., proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 1, g, 1, fiol., 5909990850365	1020.0,	64,1	67,31		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	Gemcitabinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg/ml, 1, fiol.a, 2, ml, 5909990976072	Gemcitabinum 1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	
	Gemcitabinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg/ml, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	
	Gemcitabinum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 100, mg/ml, 1, fiol.a, 20, ml, 5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	
	Gemliquad,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 200, mg, 1, fiol.a, 20, ml, 5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	20,87	
	Gemliquad,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1000, mg, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	104,33	
	Gemsol,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 200, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	20,87	
	Gemsol,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1000, mg, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	104,33	
	Gemsol,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 2000, mg, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	208,66	
Idarubicinum	Idarubicin, Teva,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 1, mg/ml, 1, fiol., po, 5, ml, 5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	C49.0
	Idarubicin, Teva,, roztwór, do, wstrzykiwań,, 1, mg/ml, 1, fiol., po, 10, ml, 5909990802807	1022.0, Idarubicinum	575,1	603,86	
	Zavedos,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 5, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	301,93	
	Zavedos,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 10, mg, 1, fiol.a, 10, ml, 5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	603,86	
Ifosfamidum	Holoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 1, g, 1, fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	C11.9, C49.0
	Holoxan,, proszek, do, sporządzenia, roztworu, do, wstrzykiwań,, 2, g, 1, fiol., 5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	
Irinotecanum	Camppto,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 15, ml, (propyl.), 5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	C49.0
	Camppto,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 2, ml, (propyl.), 5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	
	Camppto,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, (propyl.), 5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	
	Irinotecan, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 2, ml, 5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	
	Irinotecan, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	
	Irinotecan, Fresenius,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	
	Irinotecan, Fresenius,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	
	Irinotecan, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, , mg/ml, 1, fiol., a, 2, ml, 5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	
	Irinotecan, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, , mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	
Irinotecan, medac,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 20, mg/ml, 1, fiol.a, 2, ml,	1025.0,	37,8	39,69		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990766482	Irinotecanum			
	Irinotecan, medac., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 20, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	
	Irinotecan, medac., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 20, mg/ml, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	
	Irinotecan-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 40, mg, 1, fiol.a, 2, ml, 5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	
	Irinotecan-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 100, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	
	Irinotecan-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 150, mg, 1, fiol.a, 7,5, ml, 5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	
	Irinotecan-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 300, mg, 1, fiol.a, 15, ml, 5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	
	Irinotecan-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 500, mg, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	
Methotrexatum	Methotrexat, -, Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 100, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	C11.9, C49.0
	Methotrexat, -, Ebewe., tabl., 2,5, mg, 50, tabl., 5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	
	Methotrexat, -, Ebewe., tabl., 5, mg, 50, tabl., 5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	
	Methotrexat, -, Ebewe., tabl., 10, mg, 50, tabl., 5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	
	Trexan., tabl., 2,5, mg, 100, tabl., 5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	16,99	
	Trexan., tabl., 10, mg, 100, tabl., (1, poj.), 5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	67,96	
Paclitaxelum	Paclitaxel, Hospira., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	C11.9, C49.0
	Paclitaxel, Hospira., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 25, ml, 5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	
	Paclitaxel, Hospira., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	306,18	
	Paclitaxel, Hospira., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 16,7, ml, 5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	102,06	
	PACLITAXEL, KABI., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 16,7, ml, 5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	
	Paclitaxel, Kabi., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	
	Paclitaxel, Kabi., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	
	Paclitaxel, Kabi., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	
	Paclitaxel, Kabi., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol.a, 100, ml, 5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	
	Paclitaxel-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 30, mg, 1, fiol.a, 5, ml, 5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	
Paclitaxel-Ebewe., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 100, mg, 1, fiol.a, 16,7, ml,	1032.0,	143,64	150,82		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	5909990018390	Paclitaxelum			
	Paclitaxel-Ebewe., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 150, mg, 1, fiol.a, 25, ml, 5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	
	Paclitaxel-Ebewe., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 300, mg, 1, fiol.a, 50, ml, 5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	
	Paclitaxelum, Accord., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	
	Paclitaxelum, Accord., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 16,7, ml, 5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	
	Paclitaxelum, Accord., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	
	Paclitaxelum, TEVA., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1szt., -, 1, fiol., a, 300, mg, 5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	
	Paclitaxelum, TEVA., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, szt., -, 1, fiol., a, 30, mg, 5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	
	Paclitaxelum, TEVA., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1szt., -, 1, fiol., a, 100, mg, 5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	238,14	
	Sindaxel., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 50, ml, 5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1078,2	
	Sindaxel., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	
	Sindaxel., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 16,67, ml, 5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	
	Sindaxel., koncentrat, do sporządzania, roztworu, do infuzji., 6, mg/ml, 1, fiol., a, 43,33, ml, 5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	
	Tamoxifenum	Nolvadex, D., tabl., powl., 20, mg, 30, tabl., 5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14
Tamoxifen-EGIS., tabl., 20, mg, 30, tabl., (3, blist.po, 10, szt.), 5909990775316		1036.0, Tamoxifenum	10	10,5	
Temozolomidum	Blastomat., kaps., twarde., 5, mg, 5, kaps., 5909991034252	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	C49.0
	Blastomat., kaps., twarde., 20, mg, 5, kaps., 5909991034283	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	
	Blastomat., kaps., twarde., 100, mg, 5, kaps., 5909991034320	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	
	Blastomat., kaps., twarde., 140, mg, 5, kaps., 5909991034351	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	
	Blastomat., kaps., twarde., 180, mg, 5, kaps., 5909991034382	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	
	Blastomat., kaps., twarde., 250, mg, 5, kaps., 5909991034429	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	
	Temodal., kaps., twarde., 20, mg, 5, kaps., (saszet.), 5909990672158	1080.0, Temozolomidum	218,16	150,82	
	Temodal., kaps., twarde., 100, mg, 5, kaps., (saszet.), 5909990672172	1080.0, Temozolomidum	1090,8	754,11	
	Temodal., kaps., twarde., 250, mg, 5, kaps., (saszet.), 5909990672196	1080.0, Temozolomidum	2727	1885,28	
	Temodal., kaps., twarde., 0,14, , g, 5, kaps., (saszet.), 5909990672219	1080.0,	1527,12	1055,75	



Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
		Temozolomidum			
	Temodal,, kaps., twarde,, 180, mg, 5, kaps., (saszet.), 5909990672233	1080.0, Temozolomidum	1963,44	1357,4	
	Temodal,, kaps., twarde,, 5, mg, 5, kaps., (saszet.), 5909990716999	1080.0, Temozolomidum	54,54	37,71	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 5, mg, 5, kaps., (but.), 4037353009967	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 20, mg, 5, kaps., (but.), 4037353009974	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 100, mg, 5, kaps., (but.), 4037353009981	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 140, mg, 5, kaps., (but.), 4037353009998	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 180, mg, 5, kaps., (but.), 4037353010000	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	
	Temomedac,, kaps., twarde,, 250, mg, 5, kaps., (but.), 4037353010017	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 5, mg, 5, kaps., 5909990805082	1080.0, Temozolomidum	27	28,35	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 20, mg, 5, kaps., 5909990805105	1080.0, Temozolomidum	108	113,4	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 100, mg, 5, kaps., 5909990805136	1080.0, Temozolomidum	518,4	544,32	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 140, mg, 5, kaps., 5909990805150	1080.0, Temozolomidum	756	793,8	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 180, mg, 5, kaps., 5909990805174	1080.0, Temozolomidum	972	1020,6	
	TEMOSTAD,, kaps., twarde,, 250, mg, 5, kaps., 5909990805198	1080.0, Temozolomidum	1447,2	1519,56	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 5, mg, 5, kaps., 5909991061258	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 20, mg, 5, kaps., 5909991061265	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 100, mg, 5, kaps., 5909991061272	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 140, mg, 5, kaps., 5909991061289	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 180, mg, 5, kaps., 5909991061296	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	
	Temozolomide, Glenmark,, kaps., twarde,, 250, mg, 5, kaps., 5909991061302	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 5, mg, but., (5, szt.), 5909991054687	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 20, mg, but., (5, szt.), 5909991054724	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 100, mg, but., (5, szt.), 5909991054823	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 140, mg, but., (5, szt.), 5909991054922	1080.0,	1005,48	1055,75	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
		Temozolomidum			
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 180, mg, but., (5, szt.), 5909991054953	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	
	Temozolomide, Polpharma,, kaps., twarde,, 250, mg, but., (5, szt.), 5909991055004	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 5, mg, 5, kaps., (but.), 5909990744701	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 20, mg, 5, kaps., (but.), 5909990744725	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 100, mg, 5, kaps., (but.), 5909990744749	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 140, mg, 5, kaps., (but.), 5909990744763	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 180, mg, 5, kaps., (but.), 5909990744787	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	
	Temozolomide, Teva,, kaps., twarde,, 250, mg, 5, kaps., (but.), 5909990746057	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	
Thiotepa	Tepadina,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, roztworu, do, infuzji,, 15, mg, 1, fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	551,12	C49.0
	Tepadina,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, roztworu, do, infuzji,, 100, mg, 1, fiol., 5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,16	
Topotecanum	Hycamtin,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg, 5, fiol., 5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	
	Hycamtin,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 4, mg, 1, fiol.a, 17, ml, 5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	
	Potactasol,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, roztworu, do, infuzji,, 1, mg, 1, fiol., 5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	
	Potactasol,, proszek, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 4, mg, 1, fiol., 5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	544,32	
	Topotecan, Accord,, proszek, do, sporządzania, koncentratu, roztworu, do, infuzji,, 4, mg, 1, fiol., a, 4, ml, 5909990796595	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	
	Topotecan, Hospira,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 4, , mg/4, ml, 5, fiolek, a, 4, ml, 5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1836	1927,8	
	Topotecan, medac,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiolka, a, 1, ml, 5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	102,6	107,73	C49.0
	Topotecan, medac,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiolka, a, 2, ml, 5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	205,2	215,46	
	Topotecan, medac,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiolka, a, 4, ml, 5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	328,86	
	Topotecan, Teva,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 5, fiol.a, 1, ml, 5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	810	680,4	
	Topotecan, Teva,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 5, fiol.a, 4, ml, 5909990717149	1038.1, Topotecanum inj.	2592	2721,6	
	Topotecanum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol., a, 1, ml, 5909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	103,2	
	Topotecanum, Accord,, koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji,, 1, mg/ml, 1, fiol., a, 4, ml, 5909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	
Vinblastinum	Vinblastin-Richter,, proszek, i, rozpuszczaln k, do, sporządzania, roztworu, do, wstrzykiwań,, 5, mg, 10,	1040.0,	216	226,8	C11.9,

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Ref. wskaz.
	fiol.s.subs., (+, rozp.), 5909990117321	Vinblastinum			C49.0
Vincristinum	Vincristine, Teva., roztwór, do wstrzykiwań., 1, mg/ml, 1, fiol., a, 1, ml, 5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	C11.9, C49.0
	Vincristine, Teva., roztwór, do wstrzykiwań., 1, mg/ml, 1, fiol., a, 5, ml, 5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	
	Vincristin-Richter., proszek, i, rozpuszczaln k, do sporządzania, roztworu, do wstrzykiwań., 1, mg, 10, fiol.s.subs., (+, rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	
Vinore binum	Nave bine., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 10, fiol.a, 1, ml, 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	612,36	C11.9, C49.0
	Nave bine., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 10, fiol.a, 5, ml, 5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	
	Nave bine., kaps., miękkie., 20, mg, 1, kaps., 5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	
	Nave bine., kaps., miękkie., 30, mg, 1, kaps., 5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	
	Navirel., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 10, fiol.a, 1, ml, 5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	612,36	
	Navirel., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 10, fiol.a, 5, ml, 5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	
	Neocitec., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 1, fiol.po, 1, ml, 5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	61,24	
Neocitec., koncentrat, do, sporządzania, roztworu, do, infuzji., 10, mg/ml, 1, fiol.po, 5, ml, 5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18		