



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Interferon beta-1a,
a rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C11.8**

Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-25/2014

Warszawa, lipiec 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
2.1.1.	Opis świadczeń alternatywnych	6
2.1.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	6
3.	6	
3.1.	Interwencje wnioskowane i komparatory	6
3.1.1.	Interwencje	6
3.1.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	6
3.1.1.2.	Wskazania zarejestrowane	7
3.1.1.3.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	7
4.	Opinie ekspertów	8
5.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	8
5.1.	Rekomendacje kliniczne	8
5.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	9
6.	Analiza kliniczna	10
6.1.	Metodologia analizy klinicznej	10
6.2.	Wyniki analizy klinicznej	11
6.3.	Bezpieczeństwo	13
6.4.	Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	15
7.	Analiza ekonomiczna	15
7.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	15
7.2.	Metodyka i model analizy ekonomicznej	15
7.3.	Wyniki analizy ekonomicznej	15
7.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	16
7.4.	Podsumowanie analizy ekonomicznej	17
8.	Analiza wpływu na budżet	17
8.1.	Zestawienie i oszacowanie rocznych kosztów stosowania wnioskowanych technologii	17
8.2.	Ograniczenia i wnioski	18
9.	Podsumowanie	18
9.1.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	18
10.	Piśmiennictwo	21

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

11-04-2014

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie interferonu beta 1a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C11.8 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx) – zmiany przekraczające granice części nosowej gardła) 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):

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

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

C11.8 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx) – zmiany przekraczające granice części nosowej gardła)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania interferonu beta 1a w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C11.8 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx) – zmiany przekraczające granice części nosowej gardła) 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.)

Zlecenie z dnia 7 lipca 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-120/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

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

W dniu maju 2014 roku Agencja oceniała skuteczność interferonu beta 1a we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C11.9 (nowotwór złośliwy części nosowej gardła, nie określony), które jest wskazaniem zbliżonym do obecnie wnioskowanego. W wyniku przeglądu systematycznego dla obecnego wskazania (C11.8) odnaleziono te same publikacje, które włączono do raportu dotyczącego wskazania C11.9. W związku z powyższym oraz zbieżnością wskazań obu zleceń w ramach niniejszego wniosku postanowiono zaktualizować raport dotyczący stosowania interferonu beta 1a we wskazaniu C11.9.

2.1. Problem zdrowotny

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 (Kawecki 2011).

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 rozpoznań z grupy C11 ogółem (Kawecki 2011).

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 (Kawecki 2011).

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) (Kawecki 2011).

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 (Kawecki 2011).

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

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

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C11.8	bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazine, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, gemcytabinum, ifosfamidum, methotrexatum, paclitaxelum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznawczych

	C11		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2005	108	32	140
2006	101	37	138
2007	102	60	162
2008	94	53	147
2009	99	31	130
2010	97	25	122
2011	101	36	137
2014*	-	-	123

* - estymacja na podstawie danych za lata 2005-2011

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

3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1.1. Interwencje

3.1.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Interferon 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.

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.

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 endogeny 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

3.1.1.2. 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

3.1.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 3. Opinie/ Stanowiska Rady Przejrzystości

Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy	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. <u>Uzasadnienie</u> 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

Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	<p>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>

Tabela 4. Aktualny sposób finansowania interferonu beta 1a

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 amp.-strz., 5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	W ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 wstrz., 5909991001407		
Rebif 44, r-r do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 4 wkł. a 1,5 ml, 5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 12 amp.-strz. a 0,5 ml, 5909990874934		

4. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię, nie odpowiedział na prośbę o opinię ekspercką.

5. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

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 oparta 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.

5.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
Polska, (PTOK 2013)	<p>Chorzy bez przerzutów odległych (M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>U chorych z przerzutami odległymi (cecha M1) stosuje się chemioterapię w oparciu o cisplatynę</p> <p>Chorych o stopniu sprawności WHO III-IV poddaje się wyłącznie leczeniu objawowemu.</p>
USA, (NCCN 2013)	<p>Stopień T1, N0, M0</p> <ul style="list-style-type: none"> - definitywna radioterapia części nosowej gardła i planowa szyi <p>Stopień T1, N1-3; T2-T4; każdy N</p> <ul style="list-style-type: none"> - Łączona radio- i chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	- Łączona radio- i chemioterapia bez chemioterapii adjuwantowej - Indukcyjna chemioterapia i następująca po niej chemio- i radioterapia W dalszym etapie, w przypadku stwierdzenia pozostałych zmian – leczenie chirurgiczne Jakikolwiek stopień T, jak kolwiek stopień N, M1 - Łączona chemioterapia oparta o platynę; w dalszym etapie radioterapia pierwotnej lokalizacji guza oraz szyi - Łączona radio- i chemioterapia
USA, National Cancer Institute, (NCI 2012)	Stopień I: - Radioterapia w wysokiej dawce dostarczona do guza pierwotnego oraz profilaktycznie radioterapia węzłów chłonnych Stopień II: - Chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową - Radioterapia w wysokiej dawce dostarczona do guza pierwotnego oraz profilaktycznie radioterapia węzłów chłonnych Stopień III: - Łączona chemioterapia - Łączona chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową - Zmienna, frakcjonowana radioterapia - Leczenie operacyjne może być wskazane dla utrzymujących się lub nawracających zmian, jeśli pierwotna lokalizacja guza jest kontrolowana. Stopień IV: - Łączona chemioterapia i następująca po niej chemioterapia adjuwantową - Zmienna, frakcjonowana radioterapia w schematach hiperfrakcjonowanych - Leczenie operacyjne powinno być zarezerwowane dla utrzymujących się lub nawracających zmian - Chemioterapia dla pacjentów ze stopniem IVC
Europa, EHNS–ESMO–ESTRO, (ESMO 2012)	Radioterapia jest podstawową formą leczenia i niezbędnym komponentem terapii łączonych. W leczeniu choroby stopnia I stosuje się samodzielną radioterapię, natomiast choroba stopnia III, IVA i IVB stosuje się radioterapię z jednoczesną chemioterapią. Łączona chemioterapia jest rekomendowana u pacjentów z chorobą stopnia II.
Wielka Brytania, British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, (BAOHNS 2011)	Radioterapia jest podstawową terapią radykalną w nowotworach części nosowej gardła. (siła dowodu A) Chemioterapia towarzysząca radioterapii pozwala uzyskać dodatkową poprawę kliniczną ocenianą przeżyciem całkowitym u chorych z stopniem III i IV choroby. (siła dowodu A). Leczenie operacyjne powinno być wykorzystane tylko do pobrania próbki tkanki w celu dalszych badań diagnostycznych. (siła dowodu A). Pacjenci we wczesnym stadium choroby, mogą być leczeni tylko z wykorzystaniem radioterapii. W terapii choroby stopnia II powinno zastosować się terapię łączoną, obejmującą radio- i chemioterapię. Terapia łącząca radio- i chemioterapię jest standardem postępowania w terapii zaawansowanej postaci choroby.

5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w nowotworach mózgu.

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.

Data ostatniego wyszukiwania: 8.05.2014 r.

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

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 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.

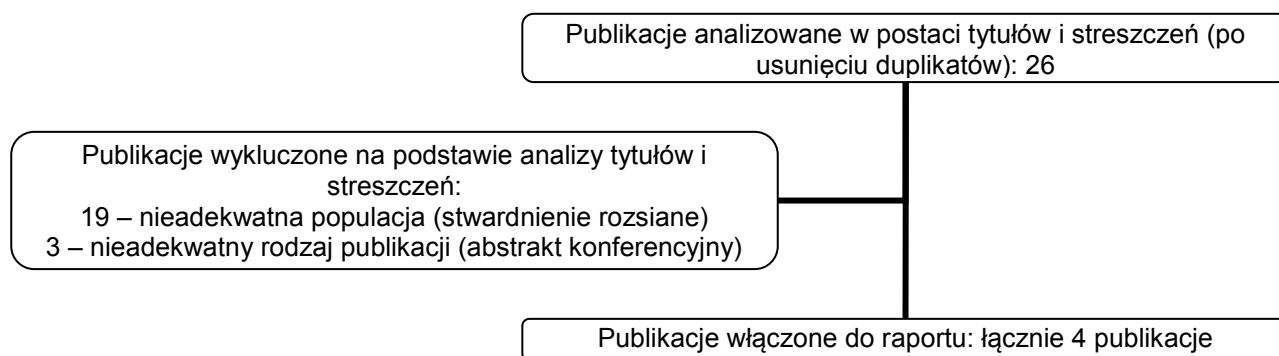
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 6 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> opisana kodem ICD-10: C11.8	-
<u>Interwencja:</u> interferon beta 1a	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 26 publikacji. Ostatecznie do raportu włączono 4 publikacje.

Rysunek 1. Schemat PRISMA



6.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano 4 publikacje, 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

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: metotreksat w dawce 120 mg/m² w 1 dniu; cisplatynę w dawce 100 mg/m² w 1 dniu i 5-fluorouracyl w dawce 1000 mg/m² przez 5 dni oraz 6 dawek folianu wapnia (leucovorin) w dawce 25 mg/m², 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 10⁵ 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

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 chemo- 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

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

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 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^2 w 1 dniu; 5-fluorouracyl w dawce 1000 mg/m^2 w dniach 1-5 oraz 6 dawek folianu wapnia (leucovorin) w dawce 25 mg/m^2 , 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/m² 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 przerzutę.

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 7. 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

6.3. Bezpieczeństwo

Tabela 8. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu Rebif (Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100 do 1/10); Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); Bardzo rzadko (<1/10 000); Nieznana)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	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 mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego
Zaburzenia oka			Zaburzenia naczyniowe 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, 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		

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 Rebif 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 autoprzeciwciał (ChPL Rebif).

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 (Mertens 1997, Mertens 2005).

U pacjentów poddanych terapii interferonem, nie stwierdzono efektów niepożądanych stopnia ≥ 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 (Wolff 2010).

Podczas terapii interferonem stwierdzono leukopenię 3 stopnia u 11 pacjentów (10 przyjmujących Fiblaferon i 1 przyjmującego Rebif), a leukopenię 4 stopnia u 1 pacjenta (przyjmującego preparat Fiblaferon). 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 (Buehrlen 2012).

6.4. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

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.

7. Analiza ekonomiczna

7.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

7.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną interferonu beta 1a w populacji zgodnej z wnioskową. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania interferonu beta 1a dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

7.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza kliniczna wykazała, iż stosowanie interferonu beta-1a we wskazaniu C11.8 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 wnioskową (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 zgodnym z kodami ICD-10: C11.8.

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 tydzień.

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 kodem ICD-10: C11.8, 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 jest w chwili obecnej refundowany w Polsce w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego. Średni koszt 1 mikrograma leku obliczony na podstawie Obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014 wyniósł 20,06 zł (zakres: 7,74 – 28,35).

7.3.1. Wyniki analizy podstawowej

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 9 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
Mertens 1997 (n=22) (62 miesiąc obserwacji)	
Odsetek przeżyć bez zdarzeń negatywnych	20/22 (91%)
Zgon	2/22 (9%)
Mertens 2003 (n=59) (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%

Konsekwencje zdrowotne	Wynik
Wolff 2010 (n=6) (mediana okresu obserwacji: 96 miesięcy (zakres 9-198 miesięcy))	
Przeżycie	100%
Buehrlen 2012 (n=45) (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%)
Działania niepożądane	
Wolff 2010 (n=6)	
Anemia i leukopenia stopnia 1	1
Buehrlen 2012 (n=45)	
Leukopenia stopnia 3	11
Leukopenia stopnia 4	1
Gorączka niskiego stopnia	8
Przerwanie terapii z powodu leukopenii	1

Tabela 10. Podsumowanie kosztów na 1 tydzień terapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku / 1 tydzień / PLN (min-max) (Koszt inkrementalny)
Interferon beta-1a	10 ⁵ IU/kg m.c./3x tydzień (badania uwzględnione w analizie klinicznej) Przyjęto: przeciętna masa ciała - 70kg; min - przeciętna masa ciała dziecka - 35kg; max - masa ciała - 90kg	514,87 (99,33 – 935,55)

7.4. 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: C11.8.

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie interferonu beta-1a będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na jeden tydzień terapii średnio o 514,87 zł (99,33–935,55 zł) z perspektywy płatnika publicznego.

8. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania wnioskowanych technologii lekowych w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce na podstawie danych otrzymanych z NFZ. Przygotowano także zestawienie szacowanych rocznych kosztów refundacji. Zgodnie danymi NFZ w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację interferonu beta 1a we wskazaniu C11.8. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

8.1. Zestawienie i oszacowanie 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 11. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania interferonu beta-1a we wskazaniu określonym kodem C11

Wariant	Dawka	Masa ciała [kg]	Cena za mcg / PLN	Długość leczenia w roku/dni	Populacja*
podstawowy	10 ⁵ IU/kg m.c./3x tydzień	70	20,06	26 tygodnie	123
minimalny	10 ⁵ IU/kg m.c./3x tydzień	35	20,06	26 tygodnie	123
maksymalny	10 ⁵ IU/kg m.c./3x tydzień	90	20,06	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 12. Roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego we wskazaniu określonym kodem C11

Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
podstawowy	1 646 565
minimalny	823 282
maksymalny	2 117 012

8.2. 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.

Zgodnie danymi NFZ w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację interferonu beta 1a we wskazaniu C11.8. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

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 (ICD-10: C11) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rzędu 1,6 mln zł (0,8–2,1 mln zł) z perspektywy płatnika publicznego.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie interferonu beta 1a w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów: C11.8.

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

Problem zdrowotny

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.

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, chemioradioterapię 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 514,87 zł (99,33–935,55 zł) z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie danymi NFZ w latach 2011-2013 nie składano wniosków na refundację interferonu beta 1a we wskazaniu C11.8. W związku z powyższym nie wydano żadnych zgód na refundację leku w przedmiotowym wskazaniu.

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 (ICD-10: C11) będzie się wiązało z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 1,6 mln zł (0,8–2,1 mln zł) z perspektywy płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne

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.

10. Piśmiennictwo

- BAOHNS 2011** Roland N.J., Paleri V. (red.) Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th edition. London: ENT UK; 2011
- Buehrlen 2012** Buehrlen M., et al. (2012) Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults. *Cancer* 118:4892-900
- ESMO 2012** 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
- Kawecki 2011** 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 dostęp 20.12.2013
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> data dostępu: 21.03.2014
- Mertens 1997** Mertens R., et al. (1997) Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Cancer* 80(5):951-9
- Mertens 2005** Mertens R., et al. (2005) Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 104(5):1083-9
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2013) Head and Neck Cancers, version 2.2013
- NCI 2012** National Cancer Institute (2012). Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/nasopharyngeal/HealthProfessional/page1/AllPages>, dostęp 20.04.2014
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PTOK 2013** Kawecki A., Nawrocki S. (red.) Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Via Medica Gdańsk 2013.
- PUO 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2013
- Wolff 2010** 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

Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiol.a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	14,67
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,90	44,00
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	176,00
	Carbomedac, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		21,60	14,67
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	44,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,40	132,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	176,00
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,67
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	44,00
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10
	Carboplatin Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990851058		167,56	175,94
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	132,00
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,67
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,20	44,00
	Carboplatin Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	176,00
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,67
	Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	44,00
Carboplatin Pfizer, r-r do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432	102,29	107,40		
Ciclosporinum	Sandimmun , konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990119813	1007.0, Ciclosporinum	118,80	124,74
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.2, 1010.1, Cyclophosphamidum	72,52	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol.a 100 mg, 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol.a 200 mg, 5909990467020		310,07	325,52
	De imedac 100 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76
	De imedac 1000 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76
	De imedac 200 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52
	De imedac 500 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,50	81,38
Docetaxelum	Camitotic, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990810987	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84
	Camitotic, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, 5909990810994		147,96	155,36
	Camitotic, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 7 ml, 5909990811007		1474,29	1548,00
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990777006		237,60	249,48
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990777020		972,00	1020,60
	Docetaxel - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml, 5909990850280		1047,60	1099,98
	Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990994557		59,40	62,37
	Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, 5909990994564		226,80	238,14
	Docetaxel Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990994601		453,60	476,28
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990786466		59,40	62,37
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990786473		237,60	249,48
	Docetaxel Hospira, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml, 5909990786480		475,20	498,96
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 80 mg/4ml, 1 fiolka po 4 ml, 5909990994328		864,00	907,20
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 120 mg/6ml, 1 fiolka po 6ml, 5909990994342		1296,00	1360,80
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 160 mg/8ml, 1 fiolka po 8ml, 5909990994359		1728,00	1814,40
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 180 mg/9ml, 1 fiolka po 9 ml, 5909990994366		1944,00	2041,20

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
	Docetaxel Kabi, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka po 1 ml, 5909991030001		216,00	226,80
Doxorubicinum	Adriablastina PFS, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990471010	1014.1., 1014.2., 1014.3. Doxorubicinum liposomanum pegylatum	10,93	9,07
	Adriablastina PFS, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56
	Adriablastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol liof. (+ rozp. 5 ml), 5909990235612		10,93	9,07
	Adriablastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56
	Caelyx, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018		1836,00	1927,80
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990429011		8,64	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909990429028		43,20	45,36
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990614837		86,40	90,72
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990614844		172,80	181,44
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86
	Doxorubicin medac, r-r do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990851409		135,00	141,75
	Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991030599		17,28	18,14
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporz. konc.u dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporz. konc.u dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559		4212,00	4422,60
	Epirubicini hydrochloridum		Epimedac, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum
Epimedac, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,80	68,04	
Epimedac, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,20	102,06	
Epimedac, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189,00	198,45	
Epimedac, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378,00	396,90	
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42	
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38	
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,80	379,89	
Epirubicin - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,60	759,78	
Epirubicin Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89	
Epirubicin Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990796380		61,56	64,64	
Epirubicin Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93	
Epirubicin Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,20	385,56	
Epirubicin Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991029869		185,76	195,05	
Episindan, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35	
Episindan, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21	
Episindan, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11	
Episindan, r-r do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37	
Farmorubicin PFS, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416		32,40	34,02	
Farmorubicin PFS, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	8,51
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776115		21,60	17,01
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990776214		43,20	34,02
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990776313		86,40	68,04
	Etoposid Actavis, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		16,20	17,01
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol a 100 ml, 5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990450633		14,57	15,30
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg, 5 amp.a 5 ml, 5909990450657		18,21	19,12
	Fluorouracil 1000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909990477913		14,57	15,30
	Fluorouracil 500 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990477814		7,56	7,94
	Fluorouracil 5000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990478019		72,85	76,49
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990774777		3,53	3,71
Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990774784	7,34	7,71		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, 5909990774791		14,15	14,86
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990774807		70,25	73,76
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990900961		34,56	36,29
Gemcitabinum	Gembin, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,50	104,33
	Gembin, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990832958		36,78	20,87
	Gembin, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 0,04 g/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990832965		372,60	208,66
	Gemcit, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990775200		19,44	20,41
	Gemcit, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990775224		69,12	72,58
	Gemcit, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. a 2 g, 5909990818143		135,00	141,75
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol., 5909990765577		18,36	19,28
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol., 5909990765584		70,20	73,71
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 2000 mg, 1 fiol., 5909990924868		124,20	130,41
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol., 5909990850297		20,74	20,87
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1 g, 1 fiol., 5909990850365		64,10	67,31
	Gemcitabinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990976072		19,87	20,86
	Gemcitabinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990976089		99,36	104,33
	Gemcitabinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990976096		140,40	147,42
	Gemcitabinum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, 5909990976102		198,72	208,66
	Gemliquid, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990770052		37,80	20,87
	Gemliquid, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990770076		189,00	104,33
	Gemsol, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990870998		37,80	20,87
	Gemsol, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990871032		189,00	104,33
	Gemsol, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 2000 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990871049		378,00	208,66
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,50
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990333936	1028.2, 1028.3, Methotrexatum	378,00	396,90
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,80	67,96
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990874361		52,92	55,57
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990874385		75,60	79,38
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990874408		151,20	158,76
	Paclitaxel Kabi, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990874446		313,20	328,86
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 30 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990018383		43,20	45,36
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990018390		143,64	150,82
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990018406		216,00	226,80
	Paclitaxel-Ebewe, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 300 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990018420		432,00	453,60
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990840267		31,49	33,06
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990840274		55,08	57,83
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990840281		153,68	161,36
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909991037086		88,56	92,99
	Paclitaxelum Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909991037093		303,48	318,65
	Paclitaxelum TEVA, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 szt. - 1 fiol. a 300 mg, 5909990422463		481,14	505,20
	Paclitaxelum Teva, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 30 mg, 5909991060619		54,00	56,70
	Paclitaxelum Teva, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 mg, 5909991060633		162,00	170,10
	Sindaxel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990668878		399,60	419,58
	Sindaxel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990976010		42,12	44,23
	Sindaxel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,67 ml, 5909990976027		139,32	146,29
Sindaxel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 43,33 ml, 5909990976034	843,48	885,65		
Vinblastin i sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol. s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Vincristini sulfas	Vincris in-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol s.subs. (+ rozp.), 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16
	Vincris ine Teva, r-r do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990669493		25,92	27,22
	Vincris ine Teva, r-r do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990669523		125,28	131,54
Vinoelbinum	Navelbine, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj 1042.2, Vinorelbinum p.o.	648,00	612,36
	Navelbine, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916,00	3061,80
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97
	Navirel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325		745,20	612,36
	Navirel, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,40	1564,92
	Neocitec, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol po 1 ml, 5909990668045		64,80	61,24
	Neocitec, konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol po 5 ml, 5909990668052		291,60	306,18