



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Podanie dokсорubicyny
liposomalnej niepegylowanej w
rozpoznaniach
zakwalifikowanych do kodów
ICD-10: C49.4, C49.6, C56 –
Program leczenia w ramach
świadczenia chemioterapii
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-34/2014

Warszawa, 3 września 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Registration Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane zaczerpnięte w stanowisku Rady Przejrzystości nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration Limited.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

BRCA1 - ludzki gen supresorowy znajdujący się na długim ramieniu 17 chromosomu w locus 17q21
BRCA2 - ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13
CTC-NCI – Common Cancer Criteria of National Cancer Institute
CTH – chemioterapia
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
EBM – (ang. evidence based medicine) medycyna oparta na faktach
EMA – European Medicines Agency
ESMO – European Society for Medical Oncology
FDA – Food and Drug Administration
FIGO – (fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników
HTA – (ang. health technology assessment) ocena technologii medycznych
GCT - guzy z tkanek terminalnych
GIST – (ang. gastrointestinal stromal tumors) nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
ICD-10 – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
KS – mięsak Kaposi'ego
LDH – dehydrogenaza mleczanowa
LEDC – (ang. Liposomal-Encapsulated Doxorubicin Citrate) doksorubicyna liposomalna w powłoce lipidowej
MTM – mięsaki tkanek miękkich
NCI-CTC v3.0 – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v3.0
NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NPLD/DLNP – (ang. Non Pegylated Liposomal Doxorubicin) doksorubicyna liposomalna niepegylowana
pc. – powierzchnia ciała
PLD – (ang. Pegylated Liposomal Doxorubicin) pegylowana doksorubicyna liposomalna
PPE – (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia) erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zespół ręka-stopa
PUO – Polska Unia Onkologii
RECIST – (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RNA - kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. Nr 222, poz. 1773)
RTG – badanie rentgenograficzne
SCST - guzy ze sznurów płciowych
SMC – Scottish Medicines Consortium
TK – tomografia komputerowa
TNM – klasyfikacja służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	15
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	16
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	17
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	19
2.3.1. Interwencje	19
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	20
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	20
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	20
2.3.2. Komparatory	25
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	25
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	26
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	26
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	27
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	27
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	29
3. Opinie ekspertów	33
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	34
4.1. Rekomendacje kliniczne	34
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	44
5. Finansowanie ze środków publicznych	45
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	45
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	46
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	47
6. Wskazanie dowodów naukowych	51
6.1. Analiza kliniczna	51
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	51
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	51
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	51
6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	51
6.1.5. Wyniki analizy klinicznej	51
6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	51
6.1.5.1.1. Informacje z raportu	51
6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej	51

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje.....	54
6.1.5.2. Bezpieczeństwo	54
6.1.5.2.1. Informacje z raportu	54
6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	54
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	57
6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	57
7. Podsumowanie	59
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	59
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	59
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	60
8. Piśmiennictwo.....	64
9. Załączniki	66

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-08-11, MZ-PLA-460-19199-130/DJ/14

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 14-09-09

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.49.4, C.49.6, C.56

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

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

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

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

Nie dotyczy

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

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej „mając na uwadze istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet[®])

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

C49.4 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony), C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holandia

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów w rozpoznaniach C49.4, C49.6:

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Doxorubicinum Accord (doxorubicini hydrochloridum), Epirubicin Accord (epirubicinum), Irinotecan Accord (irinotecanum), Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), Topotecan Accord (topotecanum)
2. Actavis Group PTC ehf.- Carboplatin Actavis (carboplatinum), Episindan (epirubicini hydrochloridum), Gembin (gemcitabinum), Gitrabin (gemcitabinum), Sindaxel (paclitaxelum), Potactasol (topotecan)
3. Adienne S.r.l. – Tepadina (thiotepa)
4. Alvogen IPCo S.a.r.l. – Blastomat (temozolomidum)
5. Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosphamidum), Holoxan (ifosfamidum)
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin Ebewe (carboplatinum), Cisplatin – Ebewe (cisplatinum), Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), Epirubicin – Ebewe (epirubicinum), Etoposid – Ebewe (etoposidum), Irinotecan-Ebewe (irinotecanum), Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), Tamoxifen-Ebewe 10 (tamoxiefenum), Tamoxifen-Ebewe 20 (tamoxiefenum), Vinorelbin-Ebewe (vinorelbinum), Gemliquid (gemcitabinum), Gemsol (gemcitabinum)
7. Egis Pharmaceuticals PLC - Tamoxifen-EGIS (tamoxiefenum), Nogron (temozolomidum)
8. Fresenius Kabi Oncology Plc.- EPIRUBICIN KABI (epirubicini hydrochloridum), GEMCIT (gemcitabinum), Irinotecan Kabi (irinotecanum), PACLITAXEL KABI (paclitaxelum), TOPOTECAN KABI (topotecan)
9. Gedeon Richter Plc. - Vinblastin-Richter (vinblastini sulfas), Vincristin-Richter (vincristini sulfas)
10. Hexal AG – Temozolomide HEXAL(temozolomidum)
11. Hospira UK Limited - Irinotecan Hospira (irinotecanum), Paclitaxel Hospira (paclitaxelum), Topotecan Hospira (topotecan), Temozolomide Hospira (temozolomidum)
12. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum), Bioepicyna (epirubicini hydrochloridum)
13. InPharm Sp. z o.o. - Nolvadex D(t amoxifenum)
14. medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH – Carbomedac (carboplatinum), Detimedac 100 mg (dacarbazinum), Detimedac 200 mg (dacarbazinum), Detimedac 500 mg (dacarbazinum), Detimedac 1000 mg (dacarbazinum), Doxorubicin medac (doxorubicini hydrochloridum), Epimedac (epirubicinum), Gemcitabine medac (gemcitabinum), Irinotecan medac (irinotecanum), Topotecan medac (topotecanum), Navirel (vinorelbinum), Temomedac (temozolomidum)
15. Orion Corporation – Trexan (methotrexatum)
16. Pierre Fabre Medicament – Navelbine (vinorelbinum)
17. Pfizer Enterprises SARL – Campto (irinotecanum)
18. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (carboplatinum), Adriblastina PFS (doxorubicini hydrochloridum), Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum), Farmorubicin PFS (epirubicini hydrochloridum), Zavedos (idarubicinum)
19. Hydrochloridum), Zavedos (idarubicinum)
20. Sandoz GmbH – Neocitec (vinorelbinum), Temozolomide Sandoz (temozolomidum)
21. SmithKline Beecham Ltd. – Hycamtin (topotecan)
22. STADA Arzneimittel AG – Temostad (temozolomidum)
23. Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. – Temozolomide SUN (temozolomidum)
24. SymPhar Sp. z o.o. – Symtabin (gemcitabinum)
25. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Cisplatin Teva (cisplatinum), DACARBAZIN TEVA (dacarbazinum), Idarubicin Teva (idarubicinum), Paclitaxelum TEVA (paclitaxelum), Topotecan Teva (topotecanum), Vincristine Teva (vincristinum), Temozolomide Teva (temozolomidum)
26. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A.- Gemcitabine Polfa Łódź (gemcitabinum)

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów w rozpoznaniach C56:

1. Accord Healthcare Ltd. – Carboplatin Accord (carboplatinum), Cisplatinum Accord (cisplatinum), Docetaxel Accord (docetaxelum), Doxorubicinum Accord (doxorubicini hydrochloridum), Fluorouracil Accord (fluorouracilum), Epirubicin Accord (epirubicinum), Accord Irinotecan (irinotecanum), Paclitaxelum Accord (paclitaxelum), Topotecan Accord (topotecanum), Topotecanum Accord (topotecanum)
 2. Actavis Group PTC ehf.- Carboplatin Actavis (carboplatinum), Camitotic (docetaxelum), Gembin (gemcitabinum), Gitrabin (gemcitabinum), Episindan (epirubicini), Sindaxel (paclitaxelum), Potactasol (topotecanum)
 3. Adienne S.r.l. – Tepadina (thiotepum)
 4. Aspen Pharma Trading Limited – Leukeran (chlorambucilum), Alkeran (melphalanum)
 5. AstraZeneca UK Ltd. - Nolvadex D (tamoxifenum)
 6. Avrentim Sp. z o.o. - Endoxan (cyclophosfamidum)
 7. Baxter Polska Sp. z o.o. – Holoxan (ifosfamidum)
 8. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin – Ebewe (carboplatinum), Cisplatin – Ebewe (cisplatinum), Docetaxel – Ebewe (docetaxelum), Doxorubicin – Ebewe (doxorubicini hydrochloridum), Ebewe (etoposidum), 5 Fluorouracil – Ebewe (fluorouracilum), Gemliquid (gemcitabinum), Gemsol (gemcitabinum), Epirubicin – Ebewe (epirubicinum), Irinotecan-Ebewe (irinotecanum), Methotrexat – Ebewe (methotrexatum), Paclitaxel-Ebewe (paclitaxelum), Tamoxifen-Ebewe 10 (tamoxifenum), Tamoxifen-Ebewe 20 (tamoxifenum), Vinorelbin-Ebewe (vinorelbinum)
 9. Egis Pharmaceuticals PLC - Tamoxifen-EGIS (tamoxifenum)
 10. Fresenius Kabi Oncology Plc.- GEMCIT (gemcitabinum), EPIRUBICIN KABI (epirubicinum), Kabi Irinotecan (irinotecanum), PACLITAXEL KABI (paclitaxelum), TOPOTECAN KABI (topotecanum)
 11. Gedeon Richter Plc. - Vinblastin-Richter (vinblastinum sulfas), Vincristin-Richter (vincristinum)
 12. Hospira UK Limited - Docetaxel Hospira (docetaxelum), Hospira Irinotecan (irinotecanum), Paclitaxel Hospira (paclitaxelum), Topotecan Hospira (topotecanum)
 13. Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doxorubicini hydrochloridum), Bioepicycyna (epirubicinum)
 14. InPharm Sp. z o.o. - Endoxan (cyclophosfamidum)
 15. Janssen Cilag International N.V. – Caelyx (doxorubicinum liposomanum pegylatum)
 16. medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH – Bleomedac (bleomycin sulfas), Carbomedac (carboplatinum), Detimedac 100 mg (dacarbazinum), Detimedac 200 mg (dacarbazinum), Detimedac 500 mg (dacarbazinum), Detimedac 1000 mg (dacarbazinum), Doxorubicin medac (doxorubicini hydrochloridum), Fluorouracil 1000 medac (fluorouracilum), Fluorouracil 500 medac (fluorouracilum), Fluorouracil 5000 medac (fluorouracilum), Gemcitabine medac (gemcitabine), Epimedac (epirubicinum), Irinotecan medac (irinotecanum), Topotecan medac (topotecanum), Navirel (vinorelbinum)
 17. Delfarma Sp. z o.o. – Endoxan (cyclophosfamidum)
 18. Orion Corporation – Trexan (methotrexatum)
 19. Pierre Fabre Medicament – Navelbine (vinorelbinum)
 20. Pfizer Enterprises SARL – Campto (irinotecanum)
 21. Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (carboplatinum), Adriblastina PFS (doxorubicini hydrochloridum), Adriblastina R.D. (doxorubicini hydrochloridum), Farmorubicin PFS (epirubicini)
 22. Sandoz GmbH – Neocitec (vinorelbinum)
 23. SmithKline Beecham Ltd. – Hycamtin (topotecan)
 24. SymPhar Sp. z o.o. – Symtabin (gemcitabinum)
 25. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Cisplatin Teva (cisplatinum), DACARBAZIN TEVA (dacarbazinum), Docetaxel TEVA (docetaxelum), Paclitaxelum TEVA (paclitaxelum), Topotecan Teva (topotecanum), Vincristine Teva (vincristinum)
 26. Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A.- Gemcitabine Polfa Łódź (gemcitabine)
-

2. Problem decyzyjny

W dniu 11.08.2014 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 07.08.2014 r., znak: MZ-PLA-460-19199-130/DJ/14, z prośbą o wydanie ponownej rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Termin realizacji zlecenia wyznaczono na **09.09.2014 r.**

W/w pismo zlecające powołuje się na opinię Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, który w korespondencji z Ministerstwem Zdrowia wskazał, że wartość dokсорubicyny liposomalnej w nowotworach tkanek miękkich nie jest dostatecznie udokumentowana, co w opinii Pana Profesora nie uzasadnia refundowania przedmiotowej technologii lekowej w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6. Ponadto Konsultant Krajowy uznał, że nie jest zasadne objęcie refundacją dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w zakresie kodu ICD-10 C56 ze względu na istnienie kilku alternatywnych metod leczenia nowotworów jajnika możliwych do zastosowania w drugiej linii leczenia.

W tej sytuacji raport niniejszy stanowi aktualizację raportu z dnia 23 października 2013 r. nr AOTM-OT-431-33/2013 „Podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, z rozszerzeniem o opinię Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego.

2.1. Problem zdrowotny

C49.4 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha

C49.6 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony

Szczegółowe dane dotyczące wskazań wymienionych w zleceniu Ministra Zdrowia nie są dostępne, dlatego informacje w poniższym rozdziale zostaną przedstawione dla mięsaków tkanek miękkich, bez specyfikacji dotyczącej dokładnego umiejscowienia nowotworu.

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) wywodzące się z tkanki mezenchymatycznej występują w populacji rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. Są także wyzwaniem diagnostycznym oraz terapeutycznym, ze względu na fakt występowania wielu histologicznych podtypów MTM.

[WHO 2002]

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

[CMKP 2011]

Klasyfikacja

Nowotwory tkanek miękkich to bardzo różnorodna grupa. Ze względu na rodzaj tkanki, z której się wywodzą, nowotwory te podzielić można na następujące kategorie:

1. Tłuszczakomięsaki (guzy tłuszczowe);
2. Fibroblastyczne (włókniamięsaki);
3. Włókniamięsaki histiocytarne;
4. Mięsaki gładko komórkowe;
5. Mięsaki okołonaczyniowe (pericytarne);
6. Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe;
7. Mięsaki z naczyń krwionośnych;
8. Chrzęstniakomięsaki;
9. Mięsaki bliżej nie określone.

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

[WHO 2002, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>]

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

- Naczyń krwionośnych;
- Kaletki;
- Tkanki chrzęstnej;
- Powięzi;
- Tkanki tłuszczowej;
- Więzadła, z wyjątkiem macicy;
- Naczyń limfatycznych;
- Mięśni;
- Mazi stawowej;
- Ścięgien.

Z omawianej grupy wyklucza się natomiast nowotwory złośliwe wywodzące się z powyższych tkanek, które zostały uwzględnione w innych grupach klasyfikacji ICD-10. Zalicza się do nich nowotwory złośliwe:

- Tkanki chrzęstnej:
 - Stawów (C40-C41);
 - Krtani (C32.3);
 - Nosa (C30.0);
- Tkanki łącznej piersi (C50.-);
- Mięsak Kaposi'ego (C46.-);
- Międzybłoniaki (C45.-);
- Nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47.-);
- Otrzewnej (C48.-);
- Przestrzeni zaotrzewnowej (C48.-);

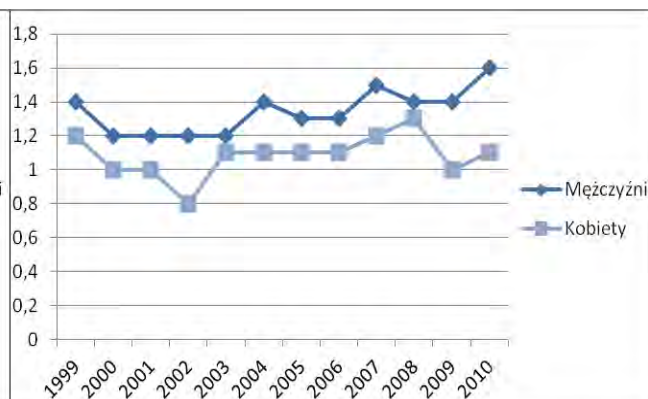
Nowotwory zlokalizowane w obrębie brzucha lub tułowia, których nie zaklasyfikowano do innych grup ICD-10 niż C49, przypisuje się odpowiednio do grupy C49.4 dla nowotworów tkanek miękkich brzucha lub C49.6 dla nowotworów tkanek miękkich tułowia, nie określonych.

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49>

Epidemiologia



Rysunek 1. Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN]



Rysunek 2. Zachorowalność na MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2010 współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN]

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

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000 — < 1000 rocznie). Większość MTM występuje sporadycznie.

[PUO 2011]

Liczba zgonów jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. W 2010 roku odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1,35/100 000,

natomiast wskaźnik zgonów na 100 000 mieszkańców w tym samym roku wyniósł 0,6. Zachorowania i zgony w rozpoznaniu C49 występują nieznacznie częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

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

Etiologia i patogeneza

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

[PUO 2011]

Obraz kliniczny

Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególną uwagę powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub też „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. MTM jamy otrzewnej stanowią 20% wszystkich MTM, natomiast okolicy zaotrzewnowej – ok. 15% wszystkich przypadków. Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływowa, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa.

[PUO 2011]

Diagnostyka

Diagnostykę należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu. Najczęstszym objawem MTM jest niebolesny guz. Niezbędnym elementem diagnostycznym w MTM jest biopsja guza umożliwiająca postawienie rozpoznania histopatologicznego. Konieczne jest także określenie stopnia zaawansowania klinicznego, który stanowi kombinację najistotniejszych czynników prognostycznych: stopnia złośliwości histologicznej (G), wielkości i lokalizacji guza (T) oraz obecności przerzutów (M).

[PUO 2011]

Leczenie i cele leczenia

W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Radioterapia w skojarzeniu z chirurgią jest obecnie standardowym postępowaniem w leczeniu MTM. Wyjątek stanowią MTM o niskiej złośliwości (G1) i wielkości poniżej 5 cm. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki. Współczesne agresywne skojarzone leczenie wielospecjalistyczne, prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, połączone ze stosowaniem technik rekonstrukcyjnych i leczeniem rehabilitacyjnym, pozwala w większości MTM o lokalizacjach kończynowych na oszczędzenie kończyny oraz osiągnięcie ponad 70% przeżyć 5-letnich.

[CMKP 2011]

Przebieg naturalny i rokowanie

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują:

-
- stopień złośliwości histologicznej (*grading*; G);
 - wielkość guza pierwotnego;
 - położenie guza (pod- lub nadpowięziowo);
 - obecność przerzutów;
 - stan marginesu chirurgicznego;
 - wystąpienie wznowy.

Ocena zaawansowania jest niezbędna dla oceny rokowania indywidualnego chorego, a także wyboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku takich rzadkich nowotworów jak MTM. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena histologiczna materiału biopsyjnego.

[Ruka 2010]

C56 Nowotwór złośliwy jajnika

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Na przestrzeni 11 lat (lata 1999-2010) standaryzowane współczynniki zachorowalności utrzymywały się na stałym poziomie ok. 11/100 000. Standaryzowane współczynniki zgonów również utrzymują stały poziom ok. 7/100 000.

[Kornafel 2011, KRN: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

[Kornafel 2011]

Diagnostyka

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem — oprócz obecności guza w przydatku/ach — występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucznej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125 (u ok. 70% chorych). U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwoowych;
- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych (CA125, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);
- RTG lub TK klatki piersiowej;
- TK miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach (głównie w przypadku diagnostyki różnicowej z guzami przerzutowymi) zastosowanie mają gastroscopia, kolonoskopia oraz mammografia.

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach jest możliwe ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucznej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

[Kornafel 2011]

Klasyfikacja

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe i zaliczamy do nich guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe:

- surowicze,
- śluzowe,
- endometrioidalne,
- jasnokomórkowe,
- guzy z komórek przejściowych,
- mieszane,
- niezróżnicowane,
- niesklasyfikowane.

Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe. [PTG 2006]

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Stopień zaawansowania nowotworu jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. [PUO 2011]

Tabela 1. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.) [źródło: Kornafel 2011]

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Leczenie i cele leczenia

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz CTH.

Cele leczenia chirurgicznego obejmują: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalną cytoredukcję nowotworu. Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od stopnia zaawansowania.

Chemioterapia pierwszej linii składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksellem cechują się identyczną skutecznością.

Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć terapię chirurgiczną. Podstawą wyboru schematu CTH drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. U chorych z pierwotną niewrażliwością oraz platynoopornością nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii i zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych oceniających nowe metody leczenia lub jednolekową CTH.

[Kornafel 2011]

Przebieg naturalny i rokowanie

Głównym powodem, dla którego utrudniona jest wczesna diagnoza nowotworu jajnika jest zarówno mała ilość jak i niespecyficzność objawów przez niego powodowanych, a także brak odpowiedniego testu przesiewowego w celu wykrycia choroby. W momencie diagnozy tylko ok. 2% pacjentek przejawia objawy. Na tle innych nowotworów wskaźnik pięcioletniego czasu przeżycia chorych z nowotworem jajnika jest niski. Do czynników prognostycznych w nowotworach jajnika zalicza się:

- stopień kliniczny (wg FIGO) - 5-letni czas przeżycia osiąga 67% pacjentek w I stadium, podczas gdy w III i IV stadium już tylko 10% pacjentek. 5-letni okres przeżycia osiąga 30% pacjentek ogółem, bez podziału na stopnie zaawansowania;
- stopień zróżnicowania histopatologicznego (w szczególności zmienia rokowanie wśród pacjentów z FIGO I; czas przeżycia chorych z wysoko zróżnicowanym rakiem jajnika jest znamienne dłuższy niż chorych z typem nisko zróżnicowanym);
- wiek (zaawansowany wiek chorych – w większości jako granicę podaje się 65 lat – związany jest z gorszym rokowaniem);
- obecność płynu w jamie otrzewnej (pogorszenie rokowań względem czasu przeżycia);
- operacje cytoredukcyjne (kompletna cytoredukcja znacznie wydłuża całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji choroby; niezależny prognostyczny wpływ na wyniki leczenia i czas przeżycia chorej ma także lokalizacja i wielkość pozostawionej minimalnej choroby resztkowej oraz doświadczenie operatora);
- ploidia DNA (guzy z diploidalną zawartością DNA korelują z dłuższym czasem przeżycia chorych);
- CA 125 – marker nowotworowy (jego stężenie w surowicy krwi chorych koreluje z masą guza, a więc odzwierciedla poziom optymalnej cytoredukcji guza i utrzymywanie się jego wysokiego poziomu w surowicy jest wskazaniem do kontynuacji chemioterapii. Oznaczanie CA 125 jest niezwykle ważne we wczesnym wykrywaniu wznowy, gdzie w 70% przypadków jest jej pierwszym wskaźnikiem);
- wybrane zmiany na poziomie molekularnym (czynniki prognostyczne, których wartość rokownicza bądź jest już potwierdzona bądź wymaga dalszych badań: wzmożona ekspresja zmutowanego białka TP53 w komórkach nowotworowych; ekspresja białka p21 w guzach TP53-negatywnych; nadekspresja onkogenu ERBB2 (HER-2), cytokiny (TNF- α , interleukina 1 (IL-1), IL-6 i IL-12 oraz czynnik stymulujący kolonię makrofagów (CSF-1)).

[Amadori 1996, Ochman 2006]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wymienione przez ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.¹

Tabela 2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia	
	Rozpoznanie C49.4, C49.6	Rozpoznanie C56
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji • Niezdolność do pracy • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej 	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji • Niezdolność do pracy • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon

¹ W raporcie wykorzystano opinie eksperckie uzyskane w ramach uprzednio prowadzonej oceny przy opracowywaniu raportu nr AOTM-OT-431-33/2013, które zostały uzupełnione o opinię Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego.

[REDACTED]	n.d.	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Niezdolność do samodzielnej egzystencji • Niezdolność do pracy • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Przedwczesny zgon • Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba 	n.d.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowodorek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. [ChPL Myocet]

Wyżej opisane świadczenie stosowane w pozarejestrowanych wskazaniach zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4, C49.6, C56 finansowane jest w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. Dodatkowe informacje o produkcie leczniczym oraz zagadnienia rejestracyjne opisane są w rozdziale 2.3.1.


2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Chemioterapia w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich stanowi element uzupełniający leczenia chirurgicznego (przed- lub pooperacyjne napromienianie i/lub chemioterapia). Leczenie stosuje się w celu wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby. Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po stosowaniu uzupełniającej chemioterapii, ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej. [PUO 2011]

W przypadku zdiagnozowanego nowotworu jajnika, wg eksperta klinicznego, [REDACTED], terapia cytotoksyczna doksorubicyną liposomalną niepegylowaną może służyć jako „terapia paliatywna, istotna w wydłużeniu przeżycia i poprawie jakości życia”.

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.
[REDACTED]	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.
	Technologia zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Świadczenia alternatywne dla technologii ocenianej wymienione przez ekspertów klinicznych pokrywają się z rekomendowanymi przez polskie i zagraniczne wytyczne postępowania w określonych zleceniach stanach klinicznych. Schematy chemioterapii w rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6 oparte są najczęściej o antracykliny, natomiast w rozpoznaniu C56 – na pochodnych platyny (szczegółowe informacje – patrz Rozdz. 2.3.2. oraz Rozdz. 4.1).

Świadczenia finansowane ze środków publicznych z zakresu chemioterapii standardowej w przedmiotowych wskazaniach zostały zaprezentowane jako załączniki (Zał. 1, Zał. 2).

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach **komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana**, obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, **C56 Nowotwór złośliwy jajnika**, C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

Oceniana **doksorubicyna liposomalna niepegylowana** jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21.a i C.21.b do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (C.21.a.: C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty; C.21.b.: C81 Choroba Hodgkina + podpunkty, C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) + podpunkty, C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane + podpunkty, C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T + podpunkty, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych + podpunkty).

Informacje na temat szczegółowych warunków refundacji doksorubicyny liposomalnej pegylowanej oraz niepegylowanej na podstawie w/w Obwieszczenia Ministra Zdrowia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Warunki refundacji produktów leczniczych Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) oraz Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana): leki dostępne w ramach chemioterapii [źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>]

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Doxorubicinum	Caelyx , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	5909990 983018	1014.3, Doxorubicin um liposomanu m pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpła tne	0
Doxorubicinum	Myocet , proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990 213559	1014.2, Doxorubicin um liposomanu m nonpegylatu m	4212,00	4422,60	4422,60	bezpła tne	0

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

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5 Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Zapadalność	Chorobowość	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii
C49.4	<100	Ok. 100	<10
C49.6	<100	Ok. 100	<10
C56	11/100 000	ok. 3 600*	b.d.

*dane dla 2011 roku

Wg eksperta klinicznego [redacted], spośród wszystkich pacjentów, u których rozpoznano MTM (tj. ok. 800-900 przypadków wg KRN), „(...) u około połowy dojdzie do nawrotu choroby, z czego większość pod postacią przerzutów do narządów odległych. Spośród wszystkich chorych na MTM podgrupa lokalizacyjna C49.4 i C49.6 stanowi około 20% przypadków.”

Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego, spośród wszystkich chorych na raka jajnika ok. 300 pacjentów w skali roku wykorzystuje wszystkie metody leczenia dostępne w ramach katalogu chemioterapii standardowej, kwalifikując się do zastosowania chemioterapii niestandardowej.

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, że w latach 2010 – 2012 przyjęto i pozytywnie rozpatrzone łącznie 42 wnioski o zgodę na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w przedmiotowych rozpoznaniach. W 2011 roku wydano 22 zgody na leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym jajnika (C56), natomiast w 2012 r. 17 rozpatrzonych wniosków dotyczyło nowotworów złośliwych jajnika, 1 nowotworu złośliwego tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), a pozostałe 2 nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określonych (C49.6). W 2010 r. nie zarejestrowano żadnego wniosku o wydanie zgody na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w żadnym z ocenianych wskazań.

[pismo NFZ/CF/DGL/2013/073/0299/W/26817/TC]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 6 Opis wnioskowanej interwencji [źródło: ChPL Myocet, opinie eksperckie]

Nazwa produktu leczniczego	Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)
Zarejestrowane dawki i postać	50 mg proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji; EAN 13: 5909990213559
Zalecana dawka	ChPL produktu leczniczego Myocet podaje zalecenia dotyczące dawkowania wyłącznie w zarejestrowanym wskazaniu: rak piersi z przerzutami. Standardowa dawka leku wynosi 60 – 75 mg/m ² pc (dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem (600 mg/m ² pc.)). Zalecane jest zmniejszenie pierwszej dawki produktu Myocet w przypadku pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby. Przed podaniem produktu należy rozcieńczyć, końcowe stężenie chlorowodoru doksorubicyny powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 1,2 mg chlorowodoru doksorubicyny w 1 ml. Myocet jest podawany w infuzji dożylną przez 1 godzinę co 3 tygodnie. Niedostępne są wiarygodne dane dotyczące dawkowania we wnioskowanych wskazaniach. Opinie ekspertów klinicznych (prof. M. Krzakowski, ██████████) sugerują, że dawkowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C56 jest zgodne z ChPL produktu leczniczego Myocet. W rozpoznaniach C49.4 oraz C49.6 jako standardową dawkę NPLD uznaje się natomiast od 10 do 30 mg/m ² co 2-3 tygodnie (wg opinii eksperta klinicznego ██████████).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, fosfatydylocholina, cholesterol, kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań, węglan sodu).
Interakcje z innymi produktami	Nie przeprowadzono specyficznych badań zgodności produktu Myocet z innymi lekami. Prawdopodobne są interakcje produktu Myocet z substancjami, które powodują interakcje z konwencjonalną doksorubicyną. Stężenie doksorubicyny i jej metabolitu - doksorubicynolu - w osoczu może ulec zwiększeniu w przypadku podawania doksorubicyny z cyklosporyną, werapamillem, paklitakselem lub innymi lekami, które są inhibitorami glikoproteiny P. Interakcje z doksorubicyną odnotowano także w przypadku jednoczesnego stosowania streptozocyny, fenobarbitalu, fenytoiny i warfaryny. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania produktu Myocet na inne substancje. Niemniej jednak, doksorubicyna może potęgować toksyczność innych środków przeciwnowotworowych. Jednoczesne podawanie innych leków o znanym działaniu kardiotoksycznym lub leków o działaniu nasercowym (np. antagonistów wapnia) może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności. Jednoczesne podawanie innych leków w liposomach lub kompleksach z lipidami, lub dożylnych emulsji tłuszczowych może zmienić charakterystykę farmakokinetyczną produktu Myocet.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 13.07.2000 r. Komisja Europejska wydała decyzję, na podstawie której produkt leczniczy Myocet został dopuszczony do obrotu na obszarze całej Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród kobiet z nowotworem złośliwym piersi, w skojarzeniu z cyklofosfamidem (EU/1/00/141/001). Od momentu rejestracji nie rozszerzono wskazań, w których produkt leczniczy Myocet może być stosowany.

[<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h141.htm>]

Do czasu publikacji niniejszej AWA FDA nie wydała zgody na dopuszczenie ocenianej technologii do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

[<http://www.fda.gov>]

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, który zawiera doksorubicynę liposomalną pegylowaną. Produkt ten można stosować:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;

- w leczeniu mięsaka Kaposi'ego (ang. KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Preparat Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

[ChPL Caelyx]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

[ChPL Myocet]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Zlecenie MZ dotyczy 3 wskazań *off-label*, w których obecnie dopuszczone jest stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach chemioterapii niestandardowej:

C49.4 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha;

C49.6 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone;

C56 – nowotwory złośliwe jajnika.

[MZ-PLA-460-19199-130/DJ/14]

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet) była już wcześniej oceniana przez AOTM w rozpatrywanych wskazaniach, jak również we wskazaniach innych niż oceniane.

W październiku 2013 r. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m². Podkreślono, że korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak jest dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny.

W kwietniu 2014 r. Myocet był oceniany we wskazaniu zbliżonym do ocenianego - C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem), uzyskując rekomendację negatywną.

Zestawienie stanowisk i rekomendacji Agencji wydanych w odniesieniu do produktu leczniczego Myocet w ocenianym wskazaniu, jak i we wskazaniach innych niż rozważane znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Wskazanie oceniane		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28.10.2013 r.</p> <p>oraz</p> <p>Rekomendacja nr 154/2013 z dnia 28.10.2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4; C49.6; C56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4; C49.6; C56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Subpopulacja leczona doksorubicyną liposomalną niepegylowaną powinna obejmować chorych ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$. Prezes Agencji, zgodnie z opinią RP, podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.”</p>
Wskazanie inne niż oceniane		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2014 z dnia 28.04.2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 i C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 110/2014 z dnia 28.04.2014 r. Prezesa</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Rada uznaje, że doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest znacząco mniej kardiotoksyczna od samej doksorubicyny, jej stosowanie nie zmienia przeżycia całkowitego, ale jej zastosowanie w ocenianych wskazaniach nie znajduje oparcia w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9 oraz C49.2 (van Dalen E C i wsp.. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem).”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii nie jest zasadne, z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem). Nie</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Wskazanie oceniane		
<p>Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10 C34. 9 i C49.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews2010, Issue 5. Art. No: CD005006. DO I: 10. 1002/ 14651858. CD0 05 00 6. pub 4).”</p>	<p>odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych, które bezpośrednio odnoszą się do zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach.”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 z dnia 24.03.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 87/2014 z dnia 24.03.2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8,</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.”</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.”</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanej w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.”</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Wskazanie oceniane		
<p>realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2014 z dnia 28.01.2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 35/2014 z dnia 28.01.2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014. W polskiej rekomendacji znajdującej się na stronie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTOK) nie ma informacji o zastosowaniu przedmiotowej technologii medycznej. Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab. W rekomendacji NCCN 2014 wspomniano o doksorubicynie podawanej w schemacie RCHOP, jednak bez zaznaczenia, że chodzi o doksorubicynę liposomalną niepegylowaną. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z CLL. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przewlekłej białaczce limfocytowej.”</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1.”</p> <p style="text-align: center;"><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w wymienionym wskazaniu, które ukazały się w latach 2012-2014 nie wymieniają przedmiotowej interwencji jako opcji terapeutycznej. Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania tej technologii lekowej u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21.10.2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Myocet (doxorubicin), EAN 5909990212559, w zakresie wskazań do stosowania lub</p>	<p style="text-align: center;"><u>Zalecenia:</u></p> <p>„RP „wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin), EAN 5909990212559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna</p>	-



Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Wskazanie oceniane		
<p>dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p>dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Doksorubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów, w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania doksorubicyny jest istotne ryzyko kardiotoksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. (...)”</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24.09.2012 r.</p> <p>oraz</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24.09.2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m^2).”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Doksorubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów, w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania doksorubicyny jest istotne ryzyko kardiotoksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej.”</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 8 Interwencje stosowane obecnie w w Polsce w rozpoznaniach C49.4, C49.6 i C57 w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Dokсорubicyna w postaci konwencjonalnej, ifosfamid, cyklofosfamid, metotreksat, winkrystyna, daktynomycyna, dakarbazyna
	„Standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabectedyna i pazopanib.”
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Druga i kolejne linie leczenia – topotekan, gemcytabina, paklitaksel, karboplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, winorelbina
Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki*, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Ogólne zasady w przypadku nawrotu raka jajnika: Chirurgia i chemioterapia. Chemioterapia: Nawrót < 6 mc od leczenia pierwotnego - PDL 50 mg/m ² iv co 4 tyg. - Paclitaxel 80 mg/m ² iv co 7 dni - Gemcytabina 1250 mg/m ² iv 1 i 8 dzień co 3 tyg. - Topotekan 1,5 mg/m ² iv 1-5 dzień co 3 tyg. - Tamoxifen 2x20 mg p.o. - Leczenie objawowe Nawrót 6-12 mc od leczenia pierwotnego - PDL 30 mg/m ² + karboplatyna wg AUC 5 - Gemcytabina 1000-12050 mg/m ² iv 1, 8 dzień + karboplatyna wg AUC 5 - Karboplatyna wg AUC 5-7 - Cisplatyna 75 mg/m ² iv co 3 tyg. Nawrót > 12 mc od pierwotnego leczenia - Paklitaksel 175 mg/m ² + karboplatyna wg AUC5 iv co 3 tyg. - Gemcytabina 1000-12050 mg/m ² iv 1, 8 dzień + karboplatyna wg AUC 5 - Karboplatyna wg AUC 5-7 - Cisplatyna 75 mg/m ² iv co 3 tyg.”
	„Pacjentki platyno odporne z rozpoznaniem raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Topotekan • Doxorubicyna + Endoxan • Liposomalna Doxorubicyna Pegylowana Pacjentki platynowrażliwe z rozpoznaniem raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicyna + pochodne platyny Liposomalna Doxorubicyna Pegylowana + pochodne platyny”

*w przekazanej opinii prawdopodobnie wystąpił błąd w definiowaniu dawki gemcytabiny w leczeniu nawrotów raka jajnika w czasie 6-12 miesięcy oraz > 12 miesięcy; przypuszczalna, prawidłowa wartość górnej granicy dawki leku to 1250 mg/m²


2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 9 Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą mogą zastąpić wnioskowaną interwencję w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Nie dotyczy – liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej.”
	„Terapia liposomalną doksorubicyną powinna być ograniczona jedynie do przypadków mięsaka Kaposiego (zwłaszcza związanego z AIDS) oraz progresującej, nieresekcyjnej fibromatozy, czyli pojedynczych przypadków rocznie, dla których nie ma standardowych opcji terapeutycznych.”
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Topotekan, gemcytabina, paklitaksel, karboplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, winorelbina”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia z zastosowaniem pegylowanej doxorubicyny liposomalnej.”
	„Zastosowanie konwencjonalnej doksorubicyny lub liposomalnej doksorubicyny pegylowanej.”

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 10 Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Doksorubicyna w monoterapii”
	„Brak standardowych opcji w zaawansowanej fibromatozie, a doksorubicyna liposomalna jest zalecaną opcją w zaawansowanym mięsaku Kaposiego.”
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w	„Monoterapia – topotekan lub gemcytabina.”

dziedzinie Onkologii Klinicznej	
[REDACTED]	„Zastosowanie konwencjonalnej doksorubicyny.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia (monoterapia) według schematu Paklitaksel co tydzień lub Karboplatyna co 3 tyg. lub Cisplatyna co 3 tyg.”

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 11 Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce, w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia ekspercka
Rozpoznanie C49.4, C49.6	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Doksorubicyna w monoterapii”
[REDACTED]	-
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	Najskuteczniejsze technologie w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Rak platyno-oporny – lizosomalna doksorubicyna i topotekan; • Rak platyno-wrażliwy – cisplatyna i gemcytabina.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia wielolekowa według schematu Doxorubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx) + Karboplatyna. Monoterapia według schematu Doxorubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx).”
[REDACTED]	„Liposomalna doksorubicyna pegylowana w monoterapii lub endoksan u pacjentek platynoopornych oraz pochodne platyny u pacjentek platynowrażliwych z rakiem jajnika.”

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 12 Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce, w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia ekspercka
	Rozpoznanie C49.4, C49.6

prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Doksorubicyna w monoterapii.”
[REDACTED]	„Rekomendacje dotyczą ogólnej populacji chorych na MTM w Polsce i standardowe leczenie w zaawansowanych MTM stanowią antracykliny (klasyczne) i ifosfamid, w wybranych podtypach po progresji gemcytabina z docetakselem, dakarbazyna, trabectedyna i pazopanib. Nie ma szczegółowych polskich wytycznych dla fibromatozy i mięsaka Kaposiego.”
Rozpoznanie C56	
prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Zalecane technologie w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na raka jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • Rak platyno-oporny lizosomalna doksorubicyna i topotekan; • Rak platyno-wrażliwy – cisplatyna i gemcytabina.”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Chemioterapia według schematu PLD + Karboplatyna.”
[REDACTED]	„Zastosowanie doksorubicyny konwencjonalnej lub liposomalnej doksorubicyny pegylowanej w monoterapii ewentualnie z endoksanem u pacjentek platynoopornych lub z pochodnymi platyny u pacjentek platynowrażliwych z rakiem jajnika lub topotekan u pacjentek platynoopornych z rakiem jajnika.”

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

Przedmiotem oceny AOTM były inne interwencje stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (do których zalicza się oceniane rozpoznania - C49.4 oraz C49.6) oraz nowotworów złośliwych żeńskich narządów rodnych (w których zawiera się oceniane wskazanie C56.0). Szczególną uwagę zwraca pozytywne stanowisko i rekomendacja wydane odnośnie stosowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy, C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie, C84.1 – choroba Sézary'ego. Zebranie odnośnych stanowisk i rekomendacji znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 13 Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii MTM oraz nowotworów jajnika

Nr Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Interwencje oceniane we wskazaniach C49.4 oraz C49.6					
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2014 Rekomendacja nr 37/2014	28.01. 2014 r.	Caelyx® (doksorubicyna liposomalna pegylowana)	ICD-10 C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy, C57.0 – nowotwór złośliwy trąbki Fallopie, C84.1 – choroba Sézary'ego	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49, C49.5, C57.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C84.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49, C49.5; C57.0. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C84.1, jednakże tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami do doksorubicyny w innej postaci. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49; C49.5; C57.0; C84.1. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że doksorubicyna liposomalna pegylowana jest, ale stosunkowo rzadko, rekomendowana we wnioskowanych wskazaniach (częstsze są odwołania do doksorubicyny konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopie oraz pięciu dotyczących choroby Sézary'ego, tylko trzy uwzględniał

				<p>konwencjonalnej). Spośród sześciu rekomendacji dotyczących mięsaków tkanek miękkich (MTM), czterech dotyczących trąbki Fallopa oraz pięciu dotyczących choroby Sezary'ego, tylko trzy uwzględniały stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja NCCN (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopa (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną). Inne z amerykańskich towarzystw – USCLC, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sezary'ego. Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności, mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami. W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań.</p>	<p>stosowanie doksorubicyny liposomalnej w toku leczenia. Amerykańska organizacja National Comprehensive Cancer Network (2007, 2013) zaleca stosowanie przedmiotowej technologii lekowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich (jako jedną z opcji leczenia nowotworów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami) oraz w nowotworze trąbki Fallopa (jako druga linia leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną). Inne z amerykańskich towarzystw – United States Cutaneous Lymphoma Consortium, zaleca m.in. włączenie doksorubicyny liposomalnej do drugiej linii leczenia choroby Sézary'ego. Liposomalna i liposomalna pegylowana postać doksorubicyny wykazały korzystny profil toksyczności z lepszymi wynikami dotyczącymi kardiotoxyczności oraz mniejszą liczbą zdarzeń w postaci mielosupresji, alopecji, mdłości oraz wymiotów w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną. Korzystniejsza wartość indeksu terapeutycznego liposomalnych postaci antracyklin, bez pogarszania wyników skuteczności klinicznej, świadczy o korzyści z ich zastosowania, czyniąc je odpowiednim wyborem terapeutycznym w przypadku terapii osób starszych, pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności oraz chorych uprzednio poddawanych terapii antracyklinami. W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono żadnych zaleceń dotyczących zasadności finansowania doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w żadnym z omawianych wskazań. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną pegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 Rekomendacja</p>	<p>10.02. 2014 r.</p>	<p>Rapamune® (sirolimus)</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej otrzewnej</p>	

nr 45/2014				<p>ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym. Odnośnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów mięsaków tkanek miękkich, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań - w tym ocenianych. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach, którego koszty wyniosły ok. 400 tys. złotych.</p>	<p>(C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękką (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wnioskowanych wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z rodziny PEC-oma jest nieuzasadnione. Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p>W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych. Dla nowotworu z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznań –w tym ocenianych.</p>
<p>Stanowisko RP nr 25/2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 19/2011</p>	28.03. 2011 r.	Yondelis® (trabectedyna)	Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna)” poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabectedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków (tuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe).</p>

				mięsaków.	Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla zasadność obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień). Do czasu utworzenia programu zdrowotnego uwzględniającego powyższe warunki, Prezes Agencji wskazuje na potrzebę pozostawienia przedmiotowej terapii w ramach chemioterapii niestandardowej.
Stanowisko RK nr 12/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011	28.02. 2011 r.	Glivec® (imatynib)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsa kami skóry.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniakomięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenie wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.
Interwencje oceniane we wskazaniach C56					
Stanowisko RP nr 112/2012 Stanowisko RP nr 113/2012 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 102/2012 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 103/2012	12.11. 2012 r.	Avastin (bewacyzumab)	Zaawansowany rak jajnika	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada Przejrzystości akceptuje propozycję obniżenia ceny leku lecz w ramach bardziej skutecznego i radykalnego niż wskazany przez podmiot odpowiedzialny instrumentu dzielenia ryzyka.	Prezes Agencji , w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486 • 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”;.

Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w rozpoznaniach wg klasyfikacji ICD-10: C49.4, C49.6

- **prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej**

„Liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej.

„Liposomalna doksorubicyna oceniana w badaniu II fazy nie wykazała przewagi w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z klasyczną doksorubicyną [Judson i wsp. 2001], charakteryzowała się nieco lepszym profilem toksyczności. Jednak nie jest to standardowa opcja stosowana w leczeniu chorych na zaawansowane MTM i jej wskazania wg rekomendacji międzynarodowych są bardzo ograniczone. Nie stwierdzono istotnej aktywności liposomalnej doksorubicyny u chorych leczonych wcześniej antracyklinami (Toma i wsp.).

Proponuję finansowanie stosowania liposomalnej doksorubicyny ze środków publicznych jedynie w 2 bardzo rzadkich wskazaniach MTM, gdzie istnieją wskazania do leczenia systemowego: uogólnionego mięsaka Kaposiego i nieresekcyjnej, odpornej na leczenie fibromatozy (*desmoid type*).

W badaniach (III fazy) w mięsaku Kaposiego (zwłaszcza związanego z AIDS) wykazano większe odsetki odpowiedzi przy stosowaniu liposomalnej doksorubicyny (Stewart i wsp. 1998, Northfelt i wsp. 1998). Przeżycia całkowite wyniosły 78% (Cianfrocca i wsp. 2010; 17,5 miesiąca). W retrospektywnej analizie Di Lorenzo i wsp. w klasycznej postaci mięsaka Kaposiego stwierdzono medianę przeżyć wolnych od progresji 9 miesięcy, istotny odsetek obiektywnych odpowiedzi (>50%) i poprawę symptomatologii. Jest to standardowe leczenie w tym wskazaniu.

Drugim wskazaniem, które znajduje odzwierciedlenie w rekomendacjach międzynarodowych (NCCN i ESMO) jest fibromatoza (*desmoid-type*, zmiany nieresekcyjne, progresujące) – ze względu na rzadkość opublikowane serie chorych (Constantinidou i wsp. 2009) wykazują korzyść kliniczną u większości chorych poddawanych temu leczeniu systemowemu z medianą długości czasu trwania kontroli choroby wynoszącą 14 miesięcy.”

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w rozpoznaniu wg klasyfikacji ICD-10: C56

- **prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej**

„Stosowanie liposomalnej doksorubicyny (postacie – pegylowana i niepegylowana) może być rozważone w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia chorych na raka jajnika.”

„Brak badań klinicznych I-III fazy z zastosowaniem DLNP w raku jajnika ogranicza jej możliwość stosowania, a co za tym idzie finansowanie ze środków publicznych. Odniesienie do badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi, dla których DLNP została zarejestrowana stwarza prawdopodobieństwo, że DLNP będzie tak samo skuteczne w raku jajnika.”

- **Prof. dr hab. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej**

„W mojej opinii leczenie chorych na raka jajnika preparatem niepegylowanej doxorubicyny (Myocet) mogło by mieć zastosowanie u chorych z rozpoznaniem nawrotu choroby w szczególności platynoopornych i platynowrażliwych uczulonych na pochodne platyny. Zastosowanie w połączeniu z karboplatiną jest jedynie rekomendowane w nawrotach gruczołu piersiowego. Jednak ani z punktu widzenia ekonomicznego, ani przesłanek medycznych brak wskazań do rekomendowania leku w schematach chemioterapii mając do dyspozycji leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD). Wykazano w ostatnich latach korzystny wpływ terapii PLD u platynoopornych i PLD z karboplatiną u platynowrażliwych pacjentek. Myocet mógłby być jedynie rekomendowany w wyjątkowych przypadkach ograniczonej dostępności do preparatów PLD (co miało miejsce na świecie).”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 23-24 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniach mięsaki tkanek miękkich oraz nowotwór jajnika, w których zawierają się przedmiotowe wskazania, zaklasyfikowane do następujących kodów ICD-10: C49.4, C49.6 oraz C56. Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov/];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się chorobami nowotworowymi:
 - National Comprehensive Cancer Network [<http://www.nccn.org/>];
 - American Cancer Society [<http://www.cancer.org/>];
 - Cancer Care Ontario [<https://www.cancercare.on.ca/>];
 - European Society for Clinical Oncology [<http://www.esmo.org/>];
 - National Guidelines Clearinghouse [<http://www.ngc.gov/>];
 - Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl/>].

Spośród 15 łącznie odnalezionych rekomendacji, żadna w opracowanych standardach leczenia nie uwzględnia bezpośrednio doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej. Rekomendacja NCCN 2012 wymienia wśród substancji zalecanych do stosowania w monoterapii zaawansowanych MTM doksorubicynę liposomalną, aczkolwiek nie jest jasne, czy zapis ten odnosi się do NPLD czy do PLD.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania określone w klasyfikacji ICD-10 jako C49.4 oraz C49.6, 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 (dwie polskie, hiszpańska, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. Dwie spośród 7 rekomendacji (brytyjska i kanadyjska) nie wymieniają rodzajów cytostatyków wchodzących w skład zalecanej chemioterapii.

Leczenie nowotworów złośliwych jajnika (C56 w klasyfikacji ICD-10), w zależności od stopnia jego zaawansowania, oparte jest o dwie podstawowe metody terapii: leczenie operacyjne poprzez resekcję guza lub chemioterapię. W stadiach zaawansowania wymagających podawania cytostatyków podstawą leczenia są pochodne platyny. Większość z odnalezionych rekomendacji (polska, europejska, holenderska, szkocka, angielska oraz australijska) uznają je za najskuteczniejsze. Najczęściej rekomendowane są cisplatyna oraz karboplatyna (w terapii skojarzonej lub w monoterapii).

Tabela 14 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
C49.4 (nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) oraz C49.6 (nowotwory tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone)						
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2011	<p>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/chemioterapia przedoperacyjna*) • II linia: Leczenie chirurgiczne • III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/chemioterapia pooperacyjna*. <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat.</p> <p>*W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące:</p> <p>Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna); Chemioterapia drugiej linii: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem i trabectedyna. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p>				
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2011		Stopień zaawansowania*	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia**	Chemioterapia**
		I	+	-	-	
		II	+	+	-	
		III	+	+	+/?	
		IV	+/?	?	+	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>*Oceniany pod względem występowania przerzutów; **Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub radioterapii paliatywnej; ? – indywidualizacja postępowania</p> <p>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego TNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne</p> <p>Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie chirurgiczne • II linia: Radioterapia pooperacyjna <p>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*) • II linia: Leczenie chirurgiczne • III linia: Leczenie eksperymentalne: radioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna*. <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5-10 lat. Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Leczenie w stadium uogólnienia: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) lub ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel; Chemioterapia drugiej linii: trabectedyna.</p>
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012	<p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji. W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub • Hipertermia narządu z czynnikiem alfa marteny w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B). <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów), • Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów);

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna, • Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych; <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna. <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii) • Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięsaki naczyń krwionośnych) • Doksorubicyna + dakarbazyna (mięsaki gładkokomórkowe) • Imatynib (włókniakomięsaki skóry) <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano) • Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych) • Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii) • Dakarbazyna + gemcytabina (mięsaki gładkokomórkowe) • Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków) <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006	<p>Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym MTM powinni być leczeni przez lub we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem ds. leczenia MTM.</p> <p>Podstawą leczenia MTM jest całkowita resekcja guza.</p> <p>U niektórych pacjentów kluczowymi elementami terapii jest radioterapia/chemioterapia. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślają natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy.</p>
Hiszpania	Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), 2012	<p>I linia leczenia: Doksorubicyna w dawce 75 mg/m²;</p> <p>II linia leczenia: Ifosfamid, w przypadku przeciwwskazań do zastosowania DXR lub oporności na DXR; terapia skojarzona doksorubicyną i ifosfamidem zalecana jest w przypadku wykazania przez pacjenta obiektywnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje		
		<p>Doksorubicyna i ifosfamid pozostają substancjami o największej aktywności i stanowią standardowe leczenie w zaawansowanych stadiach nowotworów tkanek miękkich. Skojarzenie doksorubicyny i ifosfamidu wpływa na zwiększenie wskaźnika odpowiedzi na leczenie aczkolwiek nie wydłuża czasu przeżycia.</p> <p>Alternatywne terapie w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny/ ifosfamidu (brak jednoznacznych rekomendacji): trabektedyna, gemcytabina, paklitaksel, imatynib, pazopanib, ridaforolimus.</p>		
USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2012 ³	<p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Leczenie nowotworów operacyjnych: Podstawowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcjonalna terapia przedoperacyjna (radioterapia; chemioterapia - wśród typów MTM wrażliwych na cytostatyki) (poziom dowodów: 2B) • Leczenie operacyjne • Rozważenie pooperacyjnej radioterapii (R0 w przypadku wysokiego stopnia złośliwości nowotworu, R1 w każdym przypadku) <p>Leczenie nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami; do rozważenia poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia • Radioterapia • Operacja paliatywna w celu kontroli objawów • Najlepsza terapia wspomagająca • Obserwacja, jeśli asymptomatyczny <p>Chemioterapia: zalecane leczenie:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD: doksorubicyna, dakarbazyna • AIM: doksorubicyna, ifosfamid, mesna • MAID: mesna, doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna • Gemcytabina, docetaxel, • Gemcytabina, winorelbina </td> <td style="vertical-align: top;"> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • Gemcytabina • Dakarbazyna • Doksorubicyna liposomalna • Temozolomid • Winorelbina • Pazopanib </td> </tr> </table>	<p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD: doksorubicyna, dakarbazyna • AIM: doksorubicyna, ifosfamid, mesna • MAID: mesna, doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna • Gemcytabina, docetaxel, • Gemcytabina, winorelbina 	<p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • Gemcytabina • Dakarbazyna • Doksorubicyna liposomalna • Temozolomid • Winorelbina • Pazopanib
<p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD: doksorubicyna, dakarbazyna • AIM: doksorubicyna, ifosfamid, mesna • MAID: mesna, doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna • Ifosfamid, epirubicyna, mesna • Gemcytabina, docetaxel, • Gemcytabina, winorelbina 	<p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicyna • Ifosfamid • Epirubicyna • Gemcytabina • Dakarbazyna • Doksorubicyna liposomalna • Temozolomid • Winorelbina • Pazopanib 			
Kanada	Cancer Care Ontario (CCO), 2009	<p>Każdy potwierdzony przypadek MTM powinien być skonsultowany przez zespół ekspertów, a następnie prowadzony przez wyspecjalizowany w leczeniu mięsaków wielospecjalistyczny zespół.</p> <p>Optymalizacja terapii powinna być zapewniona poprzez integrację leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii. Dowody wskazują na skuteczność dodatkowej radioterapii i/lub chemioterapii pod względem lokalnej kontroli guza, funkcjonalności oraz czasu przeżycia wśród części pacjentów.</p>		

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
		Paliatywna terapia również powinna opierać się na chemioterapii. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślając indywidualny charakter leczenia uzależniony od decyzji doświadczonych zespołów ds. leczenia MTM.				
C56 (nowotwór złośliwy jajnika)						
Polska	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), 2006	Podstawą leczenia raka jajnika jest zabieg operacyjny, mający na celu całkowitą bądź częściową resekcję guza. Zaawansowanie nowotworu uniemożliwiające wykonanie zabiegu wg w/w kryteriów wymaga wyłącznie pobrania materiału do badania histopatologicznego i zastosowania chemioterapii indukcyjnej. Chemioterapia I linii: <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne platyny + paklitaksel Leczenie nawrotowego raka jajnika: W zależności od reakcji chorej na platynę, wyróżnia się poniższe schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót raka jajnika oporny na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoterapia pegylovaną doksorubicyną liposomalną (najmniej toksyczna i najbardziej komfortowa w zakresie podawania) lub topotekaniem lub vepesidem • Nawroty raka jajnika częściowo wrażliwe na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoterapia paklitakselem/ platyną/ pegylovaną liposomalną doksorubicyną/ gemcytabiną/ topotekaniem; • Nawroty raka jajnika wrażliwe na platynę <ul style="list-style-type: none"> ○ Powtórne leczenie skojarzone: pakitaksel + karboplatyna • Nawroty po terapii drugorzutowej <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapeutyki o najmniejszej toksyczności w monoterapii z możliwością podawania doustnego (vepesid/ melfalan). 				
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012	Rekomendacje dla nienabłonkowego nowotworu jajnika: <table border="1" data-bbox="656 1007 2029 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="656 1007 1341 1050">Guzy z tkanek germinalnych (GCT)</th> <th data-bbox="1341 1007 2029 1050">Guzy ze sznurów płciowych (SCST)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="656 1050 1341 1390"> Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię </td> <td data-bbox="1341 1050 2029 1390"> Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia </td> </tr> </tbody> </table>	Guzy z tkanek germinalnych (GCT)	Guzy ze sznurów płciowych (SCST)	Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię 	Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia
Guzy z tkanek germinalnych (GCT)	Guzy ze sznurów płciowych (SCST)					
Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Rozrodczaki mogą być leczone jedynie poprzez zabieg chirurgiczny • Pacjenci w stadium IA stopnia 1 z niedojrzałą teratomą nie wymagają chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym • Potrzeba wprowadzania chemioterapii adjuwantowej w stadium IA stopnia G2 – G3 oraz IB, IC jest dyskusyjna; niektóre dane wskazują, że wystarczająca jest dokładna obserwacja po operacji zachowującej płodność, rezerwując chemioterapię 	Wczesne stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> • Stopień IA ziarniszcza nie wymaga terapii adjuwantowej, leczenie operacyjne jest wystarczające; niektórzy autorzy sugerują chemioterapię adjuwantową związkami platyny w stopniu IC choroby u pacjentów z wysokim indeksem mitotycznym • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii. Do alternatywnych opcji należą: etopozyd + cisplatyna, cyklofosamid + doksorubicyna + cisplatyna, paklitaksel + karboplatyna, monoterapia 					

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		<p>dla przypadków z udokumentowanym nawrotem pooperacyjnym;</p> <p>Choroba zaawansowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacyjne usunięcie masy guza bez rozszerzania zakresu zabiegu • Chemioterapia pochodnymi platyny w skojarzeniu z bleomycyną/ etopozydem/ cisplatyną w częstotliwości uzależnionej od zakresu resekcji guza • W przypadku nawrotu pacjenci leczeni wcześniej platyną, którzy pozostali wrażliwi na jej pochodne powinni kontynuować terapię schematami opartymi na platynie • Pacjenci oporni na leczenie schematami opartymi na cisplatynie mogą otrzymywać VAC (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) lub paklitaksel+ gemcytabina jako terapię podtrzymującą • Terapia celowana pojedynczo lub w skojarzeniu może być uznawana za opcję terapeutyczną, lecz jej skuteczność musi być potwierdzona w badaniach klinicznych 	<p>platynami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aduwantowa chemioterapia pooperacyjna w androblastomie powinna być rozważona wśród pacjentów z I stadium słabo zróżnicowanego nowotworu <p>Choroba zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacyjna cytoredukcja jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną przerzutowego lub nawrotowego ziarniszczaka; Chemioterapia oparta o pochodne platyny jest najczęściej stosowaną opcją wśród pacjentów z zaawansowaną postacią SCST • BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) przez ≥3 cykle lub karboplatyna/ paklitaksel są rekomendowane w pooperacyjnej chemioterapii adjuwantowej oraz wśród pacjentów z nawrotami • Pacjenci z guzami produkującymi steroidy, guzami zawierającymi komórki pleomorficzne, mającymi podwyższoną liczbę mitotyczną, dużymi lub będącymi w zaawansowanym stadium powinni być leczeni dodatkową pooperacyjną chemioterapią opartą na platynie, także BEP jeśli nie były wcześniej stosowane lub terapią skojarzoną taksany + platyna
Holandia	Association of Comprehensive Cancer Centers (ACCC), 2009	<p>Wczesne stadium zaawansowania raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zabieg chirurgiczny (ocena stopnia zaawansowania, pobranie próbki guza do badania histopatologicznego) • Chemioterapia adjuwantowa (paklitaksel + karboplatyna) <p>Zaawansowane stadium raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawowy zabieg cytoredukcyjny • Uzupełniający zabieg cytoredukcyjny • Chemioterapia skojarzona: taksol + karboplatyna/cisplatyna • Chemioterapia dootrzewnowa (oparta na cisplatynie) • Chemioterapia w nowotworach opornych na platynę (topotekan/ doksorubicyna liposomalna/ gemcytabina/ etopozyd/ pochodne platyny) 	
Wielka Brytania (Szkocja)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2003 ⁴	<p><u>Rekomendacje dla nabłonkowego nowotworu jajnika:</u> Po leczeniu operacyjnym należy wdrożyć chemioterapię w czasie nie dłuższym niż 8 tygodni.</p> <p>Wczesne stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna (poziom B rekomendacji) 	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia może być wstrzymana w przypadku przeprowadzonej wcześniej optymalnej resekcji guza wśród pacjentek z wysoko zróżnicowanym nowotworem, ograniczającym się do jajników (stadium 1a lub 1b stopnia 1 wg FIGO) <p>Choroba zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne platyny (karboplatyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (poziom rekomendacji A) • Paklitaksel w skojarzeniu z pochodnymi platyny – rekomendowany po zabiegach operacyjnych, gdy korzyści przeważają nad toksycznym profilem ww. terapii skojarzonej (poziom rekomendacji A) • Pacjentom, którzy wybrali mniej toksyczną terapię lub nie są zakwalifikowani do leczenia taksanami, zaleca się monoterapię karboplatyną (poziom rekomendacji A) • Zastosowanie antracyklin (doksorubicyna) nie jest rekomendowane w terapii I linii leczenia raka jajnika (poziom rekomendacji A) <p>Choroba nawrotowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapię w chorobie nawrotowej powinno się traktować jako terapię paliatywną, w celu leczenia objawów choroby nawrotowej (poziom rekomendacji B) • Objawowe nawroty nowotworu wrażliwego na pochodne platyny powinny być poddawane dalszej terapii platyną w skojarzeniu z paklitaksellem (poziom rekomendacji B) • Tamoksifen powinien być rozważony wśród pacjentów, wśród których chemioterapia nie jest odpowiednią metodą leczenia
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014	<p>Zaawansowane postaci raka jajnika (druga lub kolejna linia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel w skojarzeniu z pochodną platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w leczeniu chorych platyno-wrażliwych lub częściowo wrażliwych w zaawansowanym raku jajnika, z wyjątkiem chorych z nadwrażliwością na związki platyny. • Monoterapia paklitaksellem w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczeniem związkami platyny lub w przypadku platyno oporności oraz w terapii chorych z nadwrażliwością na związki platyny; • Pegylowana doksorubicyna liposomalna w leczeniu chorych z opornością lub częściową opornością na leczenie związkami platyny, bądź w leczeniu pacjentek po niepowodzeniu terapii związkami platyny lub wykazujących nadwrażliwość na leczenie związkami platyny. • Topotekan w leczeniu pacjentek wykazujących platyno oporność lub po niepowodzeniu terapii związkami platyny oraz w terapii chorych z nadwrażliwością na związki platyny, dla których leczenie PLDa monoterapią paklitaksellem jest nieodpowiednie. • Trabectedyna w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną jest niewskazana w leczeniu pacjentek w nawrotową postacią raka jajnika opornego na związki platyny. • Bewacyzumab w skojarzeniu z gemcytabiną i karboplatyną nie jest zalecany wśród pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej terapii bewacyzumabem w monoterapii.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011	<p>Wczesne stadium zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (z rozważeniem limfadenektomii retroperitonealnej) • Chemioterapia adjuwantowa (monoterapia karboplatyną) zalecana tylko wśród kobiet o wysokim ryzyku rozwoju choroby • Chemioterapia adjuwantowa do rozważenia wśród kobiet po suboptymalnej resekcji guza <p>Zaawansowana postać raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia paklitaksellem • Leczenie chirurgiczne w celu całkowitej resekcji zmian nowotworowych • Chemioterapia dootrzewnowa zalecana wyłącznie chorym biorącym udział w badaniach klinicznych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	Alberta Health Services (AHS), 2013	<p>Rekomendacja dotyczy nowotworu nabłonkowego jajnika, trąbki Fallopie oraz pierwotnych nowotworów otrzewnej. Wszystkie z wymienionych w jednakowy sposób reagują na leczenie. Podstawą leczenia jest operacyjne usunięcie możliwie największej masy guza. W pooperacyjnym postępowaniu terapeutycznym zalecana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ Karboplatyna (w 1. dniu) + paklitaksel (w dniu 1., 8., 15.) przez 3 tygodnie (x 6 cykli) ○ Chemioterapia dootrzewnowa: cisplatyna (w 1. dniu) + paklitaksel (w 8. dniu) przez 3 tygodnie (x 6 cykli) ○ Udział w badaniach klinicznych • Inne opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia dożylna: cisplatyna + paklitaksel przez 3 tygodnie (x 6 cykli) <p>Modyfikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nadwrażliwości na paklitaksel, zalecana jest zamiana na docetaksel • W przypadku silnych działań niepożądanych lub złego stanu pacjenta należy rozważyć monoterapię karboplatiną i/lub redukcję dawki leku
Australia	National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2004 ⁵	<p>Leczenie operacyjne jest podstawowym elementem terapii, którego skuteczność decyduje o dalszych metodach postępowania. W zależności od stopnia zaawansowania stosuje się dodatkowo radioterapię i/lub chemioterapię.</p> <p>Chemioterapia adjuwantowa we wczesnym stadium nowotworu (poziom dowodów II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia adjuwantowa związkami platyny – rekomendowana dla pacjentek z nowotworem jasnokomórkowym lub o wysokim stopniu zróżnicowania (wyższe ryzyko wystąpienia nawrotu); terapia oparta na związkach platyny wydłuża czas do nawrotu choroby oraz przeżycie całkowite pacjentek poddanych wcześniej operacyjnemu usunięciu guza; • Pacjentki ze stopniem IA lub IB wysoko lub średnio zaawansowanego nowotworu nie wymagają stosowania chemioterapii adjuwantowej ze względu na niskie ryzyko nawrotu, narażenie na toksyczność chemioterapii nie jest uzasadnione; • Chemioterapii adjuwantowa nie jest wskazana wśród pacjentek z guzami o granicznej złośliwości (<i>borderline tumor</i>) <p>Chemioterapia pierwszej linii choroby zaawansowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Związki platyny (poziom dowodów I) • Karboplatyna + paklitaksel (poziom dowodów II) • Dla pacjentów, wśród których nieodpowiednie jest stosowanie terapii skojarzonej (względy medyczne, stan pacjenta lub jego preferencje) zaleca się monoterapię karboplatiną (poziom dowodów II) • Chemioterapia dootrzewnowa może być rozważana w leczeniu pojedynczych przypadków choroby (poziom dowodów II) • Wysokodawkowa chemioterapia może być stosowana wyłącznie podczas odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych (poziom dowodów IV) • Chemioterapia podtrzymująca lub konsolidująca powinna być stosowana wyłącznie podczas odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych (poziom dowodów II) <p>Leczenie pacjentów z chorobą nawrotową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po stwierdzeniu nawrotu po ponad 6 miesiącach od początkowego leczenia platyną, należy wdrożyć powtórny terapię związkami platyny (poziom dowodów IV) <p>Leczenie pacjentów z opornością na platynę:</p> <p>Topotekan oraz pegylowana doksorubicyna liposomalna wykazują pewną skuteczność w przypadku czasu przeżycia oraz odpowiedzi na</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		leczenie wśród pacjentów z opornością na platynę/taksany

Użyte skróty: G 1-3 – (ang. grading) stopnie złośliwości histologicznej nowotworów wg FIGO

¹stopień A: co najmniej jedno dobrej jakości randomizowane badanie kliniczne oraz spójność wydanej rekomendacji, poziom Ia: metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych

²stopień B: dobrze skonstruowane, ale nie randomizowane badanie kliniczne w temacie rekomendacji; IIa: co najmniej jedno dobrze zaprojektowane nie randomizowane badanie, zawierające II fazę badań oraz badanie kliniczno-kontrolne

³wszystkie rekomendacje oparte o dowody naukowe poziomu 2A, chyba, że zaznaczono inaczej; 2A – jednolite stanowisko NCCN, oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów; 2B – niejednolite stanowisko NCCN (bez wyraźnych różnic zdań) oparte na dowodach naukowych niższej jakości, w tym praktyce klinicznej ekspertów

⁴poziomy dowodów naukowych określone w rekomendacji: A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT (wysokiej jakości (1++) lub dobrze zaprojektowane (1+) o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych; B – w skład dowodów naukowych wchodzi wysokiej jakości przeglądy systematyczne studium przypadku lub badań kohortowych lub wysokiej jakości studium przypadku lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędów systematycznych oraz dużym prawdopodobieństwie przeniesienia wniosków z obserwacji na badaną grupę, prezentujące spójne wyniki; Stopnie zaawansowania nowotworu: 1a - wzrost nowotworu ograniczony do jednego jajnika, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni; 1b - wzrost nowotworu ograniczony do obydwu jajników, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni.

⁵poziomy dowodów naukowych określone w rekomendacji: I – dowody oparte na przeglądach systematycznych lub wysokiej jakości badań klinicznych; II – dowody oparte o co najmniej jedno dobrze zaprojektowane badanie kliniczne; IV – dowody oparte o serie przypadków z zarówno prospektywną obserwacją jak również retrospektywną i prospektywną; stadium zaawansowania nowotworu: IA – wzrost nowotworu ograniczony do jednego jajnika, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni; IB - wzrost nowotworu ograniczony do obydwu jajników, brak wysięku do jamy otrzewnej ze złośliwymi komórkami, brak guza na zewnętrznej powierzchni.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 24 września 2013 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

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

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w żadnym z poniższych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony (C49.6), nowotwór złośliwy jajnika (C56).

Odnaleziono jedynie dokument wydany przez Avon Somerset Wiltshire Cancer Services (ASWCS) dotyczący warunkowej refundacji preparatu Myocet w dwóch wskazaniach:

- Leczenie drugiej lub kolejnych linii nawrotowego nowotworu jajnika wśród kobiet częściowo wrażliwych na związki platyny oraz opornych lub częściowo opornych na leczenie związkami platyny;
- Leczenie paliatywne nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnowej. Jest to pozarejestrowane wskazanie poparte przez NCRI Ovarian Subgroup.

Zgodnie z decyzją, refundacja może mieć miejsce wyłącznie w sytuacji braku dostępności na rynku preparatu Caelyx (który jest zarejestrowany w ww. wskazaniach), co zostało zapowiedziane przez jego producenta – Janssen Pharmaceuticals w listopadzie 2011 roku.

[ASWCS 2012]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu rejestracyjnym nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak niezziarniczny guzkowy (grudkowy), chłoniaki niezziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak:

1. Choroba wieńcowa;
2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. Cukrzyca insulinozależna;
4. Utrwalone migotanie przedsionków;
5. Arytmia komorowa;
6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$;

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni;
4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktu leczniczego Myocet, zawierającego substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana, finansowanego ze środków publicznych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.64

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. á 3 fioł. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. á 1 fioł. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatne	0 zł

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: [Obwieszczenie MZ z dnia 22.08.2014 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>]

Natomiast w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych, zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie

finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez NFZ pismem z dnia 25 września 2013 r. znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0299/W/26817/TC w ramach uprzednio prowadzonej oceny w związku z opracowywaniem raportu nr AOTM-OT-431-33/2013, w latach 2010–2012 stosowanie NPLD było sporadyczne we wskazaniach C49.4 oraz C49.6, w których złożono odpowiednio dla poszczególnych kodów rozpoznań 1 i 2 wnioski o zgodę na refundację (wszystkie w 2012 r.). Największą liczbę wniosków/zgód NFZ zarejestrował we wskazaniu nowotwór złośliwy jajnika – C56, w którym chorzy leczeni NPLD stanowili ok. 0,5% w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów (na podstawie danych o chorobowości zaczerpniętych z opinii eksperckich). W latach 2010-2012 wartość wydanych zgód wyniosła 13 886,40 PLN dla rozpoznania C49.4, 18 276,96 PLN w przypadku rozpoznania C49.6 oraz 383 027,74 PLN dla rozpoznania C56 (łącznie 415 191,10 PLN).

Tabela 16 Liczba wniosków, zgód oraz wartości zgód na zastosowanie NPLD w latach 2010-2012

ICD-10	2010			2011			2012		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód (PLN)	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość zgód (PLN)
C49.4	-	-	-	-	-	-	1	1	13 886,40
C49.6	-	-	-	-	-	-	2	2	18 276,96
C56	-	-	-	22	22	201 364,53	17	17	181 663,21
Łącznie	-	-	-	22	22	201 364,53	20	20	213 826,57

[NFZ/CF/DGL/2013/073/0299/W/26817/TC]

Komentarz analityków AOTM: W zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Zgodnie z wyjaśnieniami NFZ, struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku.

Pomimo skierowania do NFZ prośby o zaktualizowane dane pismem z dnia 21 sierpnia 2014 r. znak AOTM-OT-431-34(3)/PK/2014, na dzień złożenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi. Dane uzyskane z MZ mailem z dnia 11 sierpnia 2014 r. dotyczące świadczeń udzielonych w ramach chemioterapii niestandardowej w pierwszych dwóch kwartałach 2014 r. nie zawierają danych o sfinansowaniu doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w oceniach rozpoznaniach.

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

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach **komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana**, obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (C46 Mięśak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, **C56 Nowotwór złośliwy jajnika**, C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

Informacje na temat szczegółowych warunków refundacji doksorubicyny liposomalnej pegylowanej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Warunki refundacji produktu leczniczego Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana): leki dostępne w ramach chemioterapii,

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r>.

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Doxorubicinum	Caelyx , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	5909990 983018	1014.3, Doxorubicin um liposomanu m pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	bezpła tne	0

Dane dotyczące wszystkich technologii obecnie stosowanych w ocenianych rozpoznaniach i finansowanych w ramach chemioterapii standardowej zamieszczono w załącznikach 1 i 2 do niniejszego raportu.

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

Informacje na temat wysokości refundacji oraz typu finansowania ocenianej technologii medycznej w rozpatrywanych rozpoznaniach w krajach europejskich uzyskane od podmiotu odpowiedzialnego pismem z dnia 17.10.2013 r. (w ramach uprzednio prowadzonej oceny w związku z opracowywaniem raportu nr AOTM-OT-431-33/2013) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18 Stan finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w krajach członkowskich UE i EFTA [źródło: pismo Teva Pharmaceuticals Polska z dn. 17.10.2013 r.]

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
Austria	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Belgia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Bułgaria	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Cypr	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej		

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
	tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Czechy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Dania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Finlandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Francja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Grecja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Hiszpania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Holandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Pod warunkiem podania w szpitalu
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Irlandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Islandia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Lek szpitalny
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej		

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
	tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Litwa	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Luksemburg	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Łotwa	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Malta	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	Brak danych	Brak danych
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Niemcy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Zgoda indywidualna
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Norwegia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Pod warunkiem podania w szpitalu
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Portugalia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	100%	Zgoda indywidualna
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Rumunia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Słowenia	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej	0%	Nie dotyczy

Państwo	Wskazania	Wysokość refundacji w %	Typ finansowania leku
	brzucha		
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Słowacja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony	100%	Leki wymienione w wykazie kategoryzacji
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika	0%	Nie dotyczy
Szwecja	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Węgry	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Wielka Brytania	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		
Włochy	C49.4 – nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha	0%	Nie dotyczy
	C49.6 – nowotwór tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określony		
	C56 – nowotwór złośliwy jajnika		

W rozpatrywanych wskazaniach doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest refundowana w 100% w Bułgarii, Danii, Holandii, Islandii i Norwegii jako **lek szpitalny** oraz w Niemczech i Portugalii **za indywidualną zgodą**. Na Słowacji refundacja dotyczy rozpoznania C49.6, a typ finansowania określono jako: „leki wymienione w wykazie kategoryzacji”.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Nie dotyczy

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie dotyczy

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Nie dotyczy

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku w rozważanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (dostęp przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 września 2014 r., strategia obejmowała wszystkie doniesienia do momentu wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Ze względu na charakterystykę ocenianych problemów zdrowotnych wyszukiwanie przeprowadzono oddzielnie dla rozpoznań C49.4 i C49.6 oraz oddzielnie dla rozpoznania C56. Obie strategie wyszukiwania zostały oparte na słowach kluczowych uwzględniających przedmiotowe jednostki chorobowe oraz ocenianą technologię. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami, punktami końcowymi ani metodyką. Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie, zastosowano indeksację synonimów MeSH oraz Thesaurus. W trakcie przeprowadzanego wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z czym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez ekspertów.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano w rozpoznaniu C49.4 oraz C49.6 w: PubMed 82 rekordy, Embase (przez Ovid) 58 rekordów oraz w Cochrane Library 21 rekordów. Wyszukiwanie dla kodu rozpoznania C56 wykazało w bazie PubMed 46 rekordów, Embase (przez Ovid) 73 rekordy oraz w Cochrane Library 43 rekordy. W wyniku usunięcia duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano łącznie 13 publikacji. Ostatecznie, na podstawie analizy pełnych tekstów, w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki 6 publikacji.

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

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz PubMed, Cochrane Library i Embase nie odnaleziono żadnych dowodów wtórnych w postaci przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, odnoszących się do stosowania NPLD w co najmniej jednym z rozpoznań zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów: C49.4, C49.6, C56. Co więcej, nie odnaleziono także żadnych dowodów pierwotnych wysokiej jakości (badania randomizowane III fazy) ani średniej jakości (badania obserwacyjne) opisujących skuteczność kliniczną wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowych wskazaniach.

Dla wskazań C49.4 oraz C49.6 odnaleziono dwie publikacje opisujące próby kliniczne I fazy typu *open-label*:

- Mross K et al., Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open label, single-dose study, *Cancer Chemotherapy Pharmacology* (2004) 54: 514-524, 2004;
- Stroppa E et al., Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with ifosfamide in adult patients with metastatic soft tissue sarcoma, *Invest new Drugs* (2010) 28:834-838,

spośród których pierwsze badało farmakodynamikę NPLD wśród pacjentów z guzami litymi, w tym MTM (22%), natomiast druga z prób klinicznych poświęcona była pacjentom z przerzutowymi MTM leczonym NPLD (Myocet) w skojarzeniu z ifosfamidem. Wyniki z publikacji opisano w rozdziale dotyczącym bezpieczeństwa (Rozdz. 6.1.5.2.2.).

Odnaleziono również 4 publikacje poświęcone efektywności klinicznej przedmiotowej technologii we wskazaniu C56 (nowotwór złośliwy jajnika), w tym dwa badania kliniczne II fazy:

- Angioli R et al., Liposome-encapsulated doxorubicin citrate in previously treated recurrent/metastatic gynecological malignancies, *Int Gynecol Cancer*, 17,88-93, 2007;
- Angioli R, et al. Liposome Encapsulated Doxorubicin Citrate (LEDC) as an Alternative Therapeutic Option for Patients with Recurrent Ovarian Cancer Suffering from Doxorubicin-Related Cutaneous Toxicity. *Chemotherapy* 2: 113, 2013;
- Eichbaum M et al., Non-pegylated liposome encapsulated doxorubicin as second-line therapy for patients with platinum-refractory recurrent ovarian cancer: Preliminary data of a multicenter phase II trial; *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol./is. 282/(S128), October 2010 (**publikacja w postaci abstraktu**);
- Sambataro D. et al., Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLED) and cyclophosphamide in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: Final results of a phase II study; *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e15544), 2012 (**publikacja w postaci abstraktu**).

Pierwsza publikacja poświęcona była zbadaniu skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii wśród pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, w tym z rakiem jajnika. Druga publikacja opisywała leczenie NPLD jako alternatywę dla pacjentek z nowotworem jajnika i powikłaniami skórnymi wcześniej leczonych PLD. W trzeciej podano wstępne wyniki próby klinicznej II fazy, badającej efektywność NPLD stosowanej jako II linia leczenia wśród pacjentek z rakiem jajnika, natomiast w czwartej zawarto podsumowanie wyników próby klinicznej II fazy, gdzie NPLD podawano w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań oraz uzyskane wyniki dotyczące efektywności klinicznej.

Angioli 2007

Badanie kliniczne Angioli 2007 zaprojektowano w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej w powłoce lipidowej (LEDC – liposome-encapsulated doxorubicin citrate) wśród pacjentek z nawrotowym/przerzutowym nowotworem złośliwym. Nie określono szczegółowej metodyki badania.

Populacja: 36 pacjentek ze złośliwymi nowotworami ginekologicznymi, w tym z rakiem jajnika (42%, 15 pacjentek), rakiem endometrium (30%, 11 pacjentek) oraz rakiem szyjki macicy (28%, 10 pacjentek), zakwalifikowanych do chemioterapii paliatywnej.

Interwencja: doksorubicyna liposomalna w powłoce lipidowej (LEDC – liposome-encapsulated doxorubicin citrate) w dawce 75 mg/m² lub 60 mg/m², jako trzecia linia leczenia u 25 pacjentów (70%) lub czwarta linia leczenia u 11 pacjentów (30%). Średnia liczba cykli podania LEDC wyniosła 3 (zakres od 2 do 9).

Wyniki: W grupie pacjentów z nowotworem jajnika zaobserwowano największy spośród wszystkich badanych odsetek występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (20%). Wśród grupy chorych z nowotworem jajnika chorobę stabilną, trwającą 18 tygodni zaobserwowano u 5 pacjentek (33%), natomiast progresja choroby nastąpiła u 7 kobiet (47%).

Tabela 19 Skuteczność kliniczna LEDC w nowotworach ginekologicznych [źródło: Angioli 2007]

Lokalizacja nowotworu	Odpowiedź częściowa, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Progresja choroby, n (%)
Jajnik	3/15 (20)	5/15 (33)	7/15 (47)
Endometrium	2/11 (18)	3/11 (27)	6/11 (54)
Szyjka macicy	1/10 (10)	2/10 (20)	7/10 (70)
Razem	6/36 (17)	10/36 (28)	20/36 (55)

Wg autorów badania LEDC wykazała aktywność przeciwnowotworową wśród pacjentów z nawrotowym/przerzutowym nowotworem ginekologicznym, a akceptowalną pod względem toksyczności dawkę leku określono na poziomie 60 mg/m². Szczegółowe dane dostępne w publikacji dotyczące bezpieczeństwa opisano w Rozdz. 6.1.5.2.2.

Angioli 2013

Badanie Angioli 2013 objęło 43 pacjentki z nawrotową chorobą nowotworową jajnika, cierpiące z powodu toksycznych reakcji skórnych. Jako kryterium włączenia do badania przyjęto m.in. występowanie erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka-stopą) oraz wcześniejsze stosowanie co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Terapią pierwszej linii u wszystkich włączonych do badania była karboplatyna. Pacjentki otrzymywały LEDC dożylnie w dawce 50 mg/m² co 3 tygodnie aż do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nieakceptowalnym poziomie toksyczności.

Autorzy publikacji podkreślają, że leczenie nawrotowego lub przerzutowego nowotworu jajnika często sprowadza się wyłącznie do terapii paliatywnej. Wartość terapeutyczna drugiej linii leczenia oraz jej wpływ na przeżycie są bardzo niewielkie. Substancje aktywne takie jak epirubicyna, etopozyd, topotekan, gemcytabina czy pegylowana doksorubicyna liposomalna wykazują poziom odpowiedzi w zakresie od 9% do 33%, ale przedłużona remisja występuje rzadko. Najczęstszym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu nawrotowych postaci choroby jest pegylowana doksorubicyna liposomalna (PLD), która ze względu na wielkość cząsteczki podlega wynaczynieniu ze śródbłonkowych struktur nowotworowych. W połączeniu z dłuższym okresem półtrwania następuje wzmożony transport substancji do komórek nowotworu, ale jednocześnie zwiększa się ryzyko przedostania się cytostatyku do zdrowych komórek organizmu o większej przepuszczalności mikronaczyniowej, szczególnie do naczyń włosowatych rąk i stóp. Miejscowa akumulacja substancji może powodować reakcje zapalne skóry, zwane zespołem ręka-stopą, który często powoduje redukcję dawki lub opóźnienia w leczeniu.

W porównaniu do PLD, LEDC wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść LEDC w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Po 3 pierwszych cyklach leczenia LEDC, 3 spośród 43 pacjentek wykazały odpowiedź całkowitą (6%), 9 (20%) odpowiedź częściową, 21 (46%) utrzymywało stabilny przebieg choroby, a u 10 pacjentek (23%) stwierdzono progresję. Planowanej liczbie 6 cykli chemioterapii poddanych zostało 74% pacjentek. Po tym czasie 3 z 43 pacjentek (6%) w dalszym ciągu były na etapie całkowitej remisji, 9 pacjentek wykazywało częściową remisję (20%), 16 (37%) badanych utrzymywało stabilny przebieg choroby, a 4 pacjentki (9%) wykształciły progresję choroby.

Autorzy publikacji stwierdzili dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą LEDC, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię LEDC uznano za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

Eichbaum 2010 (dane z wstępnych wyników badania, publikacja w postaci abstraktu)

Metodyka: Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy zostało przeprowadzone w celu oceny tolerancji doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPLD) w leczeniu II linii pacjentek z nawrotowym nowotworem jajnika po niepowodzeniu terapii związkami platyny. Dawkę NPLD modyfikowano podczas badania, podając 75 mg/m² leku lub 60 mg/m². Toksyczność mierzona była za pomocą kryteriów CTC-NCI. Odpowiedź na leczenie oceniano co 3 kursy terapii za pomocą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego oraz poziomu markerów nowotworowych Ca125. Do badania włączono 29 pacjentek.

Wyniki: Odpowiedź całkowita na leczenie (ORR) wyniosła 22%.

Podsumowanie: NPLD w dawce 60 mg/m² wydaje się przynosić dobre efekty leczenia bez jednoczesnego występowania toksyczności hematologicznej oraz z akceptowalnym poziomem toksyczności niehematologicznej (głównie w postaci nudności).

Sambataro 2012 (publikacja w postaci abstraktu)

Metodyka: Badanie kliniczne II fazy typu *open-label* zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dwulekowego schematu terapeutycznego zawierającego NPLD oraz cyklofosfamid u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. Do badania włączono 32 pacjentki z platynoopornym/nawrotowym nowotworem jajnika, które poddane były wcześniej średnio dwóm liniom leczenia (zakres od 1 do 5). Dawkę leku określono dla NPLD na poziomie 60 mg/m², dla cyklofosfamidu dawka wynosiła 600 mg/m².

Wyniki: Wśród 30 pacjentek ocenianych pod względem odpowiedzi na leczenie (nie podano przyczyn wykluczenia z oceny 2 pacjentek), zaobserwowano 5 częściowych odpowiedzi na leczenie (17%) oraz 10 przypadków choroby stabilnej (33%). Średni czas do progresji choroby wyniósł 13 tygodni, a średni czas przeżycia 46 tygodni.

Podsumowanie: Wyniki uzyskane w badaniu są zbliżone do innych podejmujących przedmiotowy temat. Autorzy badania stwierdzają, że stosowanie NPLD w skojarzeniu z cyklofosfamidem wśród pacjentek z platynoopornym/nawrotowym nowotworem jajnika jest skuteczne i bezpieczne, ale schemat ten nie gwarantuje zmian w rokowaniu.

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

W celu zidentyfikowania trwających bądź planowanych badań klinicznych nad doksorubicyną liposomalną niepegylowaną stosowaną w przedmiotowych rozpoznaniach przeszukano internetowe rejestry badań klinicznych. Zidentyfikowano dwie próby kliniczne podejmujące badania w zakresie stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu raka jajnika:

- NCT01705158 - Myocet® - Carboplatine in Ovarian Cancer in Relapse, Sensitive to the Platinum (MYCA); Badanie kliniczne I i II fazy (pacjenci jeszcze nie rekrutowani); sponsor: ARCAGY/ GINECO GROUP.
- NCT01100372 - Liposome-Encapsulated Doxorubicin Citrate With or Without Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer; randomizowane badanie II fazy (w trakcie rekrutacji pacjentów); sponsor: Medical University Innsbruck.

Obydwa z odnalezionych badań nie zostały jeszcze wdrożone.

[\[http://clinicaltrials.gov\]](http://clinicaltrials.gov)

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy

6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C49.4, C49.6

Mross 2003

W próbie klinicznej I fazy typu *open-label* badano farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi (18 pacjentów). Wśród nich 22% stanowili chorzy na MTM. Wszyscy badani otrzymywali Myocet w dawce 75 mg/m².

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o możliwym związku z badanym lekiem były nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci

gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 4. U czterech pacjentów wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 3. w postaci podwyższonego LDH (3 pacjentów) i hiperbilirubinemii (1 pacjent).

Dwóch pacjentów zakończyło badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, jeden z powodu nudności w stopniu 3. i wymiotów, a także znaczącego zmęczenia po trzecim cyklu leczenia, drugi z pacjentów zmarł na skutek sepsy związanej z progresją choroby po pierwszym cyklu leczenia.

U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 4. obejmowały neutropenię (4 pacjentów), limfopenię (2 pacjentów) oraz leukopenię (1 pacjent). Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. występowały w postaci leukopenii (3 pacjentów), neutropenii (3 pacjentów) i anemii (2 pacjentów). Żaden z pacjentów nie został wykluczony z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych.

Stoppa 2010

Celem badania klinicznego I fazy typu *open-label* było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki oraz farmakokinetyki produktu leczniczego Myocet w skojarzeniu z ifosfamidem wśród dorosłych pacjentów z przerzutowymi MTM. Do badania włączono 8 pacjentów z różnymi typami histologicznymi MTM. Dwie kohorty pacjentów (4-osobowe grupy) otrzymały do 5 cykli leczenia w postaci dożylnego ifosfamidu w stałej dawce 3000 mg/m² w dniach 1-3 w skojarzeniu z eskalowaną dawką dożylnego Myocetu podawanego w dniu 1 co 3 tygodnie aż do stwierdzenia toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki u co najmniej 1 pacjenta. Początkowa dawka Myocetu była w toku badania zwiększana systematycznie o 10 mg/m² aż do 80 mg/m². Wyjściowo grupa 1 otrzymała doksorubicynę liposomalną niepegylowaną w dawce 40 mg/m² a grupa 2 w dawce 50 mg/m².

Podczas badania u poszczególnych pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane o możliwym związku z badanym lekiem w postaciach wymienionych w poniższej tabeli. Do oceny zdarzeń niepożądanych użyto klasyfikacji NCI-CTC v3.0, od G1 do G4 w zależności od stopnia toksyczności.

Tabela 20 Hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentów z przerzutowymi MTM

Pacjent	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Początkowa dawka leku	40 mg/m ²	40 mg/m ²	40 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²
Hematologiczne zdarzenia niepożądane								
Neutropenia	G4	G4	-	-	G4	G3	G4	G4 (NF*)
Anemia	-	-	-	-	G3	G3	G3	-
Trombocytopenia	-	-	-	-	G1	-	-	-
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane								
Zmęczenie	-	-	-	G1	G1	G2	G1	G1
Alopecja	G2	G2	G2	G2	G2	G2	G2	G2
Nudności/wymioty	-	-	-	G1	G1	G2	-	G1
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	-	-	-	-	G2	G1	-	G1
Zapalenie pęcherza moczowego	-	-	-	-	G1	-	-	-
Niewydolność nerek	-	G2	-	-	-	-	-	-
Biegunka	-	-	-	-	G2	-	-	-

G – stopień toksyczności; NF – gorączka neutropeniczna

Za bezpieczną dawkę produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) u pacjentów z MTM przyjęto 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie.

Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C56

Angioli 2007

W grupie 36 pacjentek z jednym z trzech analizowanych nowotworów ginekologicznych (jajnika, endometrium oraz szyjki macicy), podczas badania nie zarejestrowano żadnego zgonu z powodu stosowanego leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono mielosupresję, w szczególności neutropenię (głównie po drugim cyklu leczenia). Tylko u jednej z badanych pacjentek wykształcił się zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Dwie spośród pacjentek przyjmujących LEDC w dawce 75 mg/m² zawiesiły leczenie z powodu gorączki neutropenicznej, natomiast 9 pacjentek z tej grupy wymagało zmniejszenia dawki leku o 25% z powodu toksyczności hematologicznej (do poziomu 60 mg/m²).

Terapię LEDC uznano za dobrze tolerowaną przez pacjentki z nowotworami ginekologicznymi; korzystniejszy profil bezpieczeństwa wykazano wśród pacjentek przyjmujących lek w dawce 60 mg/m².

Angioli 2013

Wśród 43 pacjentek z nawrotowym nowotworem jajnika oraz zespołem PPE, po 3 cyklach chemioterapii LEDC nie zarejestrowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była mielosupresja. Neutropenia w stopniu G1, G2, G3 wystąpiła odpowiednio u 23%, 34% i 11% pacjentek, a w jednym przypadku stwierdzono gorączkę neutropeniczną (G4), w wyniku której pacjentka została wyłączona z dalszego badania. Siedmiu pacjentkom (16%) zredukowano dawkę leku o 25% w wyniku wystąpienia neutropenii lub anemii stopnia G3. Po 6 cyklach terapii nie zaobserwowano żadnego przypadku hematologicznej toksyczności w stopniach G3 oraz G4. Neutropenia i anemia pozostały jednak najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (neutropenia w stopniu G1: 20 pacjentek (46%), w stopniu G2: 15 pacjentek (34%)). W żadnym z okresów obserwacji nie stwierdzono epizodów toksyczności sercowej.

Tabela 21 Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, w tym jajnika [źródło: Angioli 2007] oraz wśród pacjentek z nowotworem jajnika po 3 cyklach terapii [źródło: Angioli 2013]

Zdarzenia niepożądane	Angioli 2007				Angioli 2013			
	N= 36				N= 43			
	G1, n (%)	G2, n (%)	G3, n (%)	G4, n (%)	G1, n (%)	G2, n (%)	G3, n (%)	G4, n (%)
Neutropenia	5 (14)	14 (39)	8 (22)	7 (19)	10 (23)	15 (34)	5 (11)	1 (2)
Anemia	9 (25)	17 (47)	5 (14)	2 (6)	12 (27)	10 (23)	2 (5)	-
Trombocytopenia	11 (31)	4 (11)	3 (8)	-	3 (7)	2 (5)	-	-
Nudności i wymioty	4 (11)	1 (3)	-	-	6 (14)	2 (5)	-	-
Zaparcia	3 (8)	17 (47)	-	-	-	-	-	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-	-	1 (3)	-	*	*	*	*
Stany zapalne	1 (3)	-	1 (3)	-	-	-	-	-
Alopecja	5 (14)	19 (53)	-	-	5 (11)	16 (37)	-	-
Kardiologiczne (redukcja EF > 10%)	-	-	-	-	-	-	-	-

EF – (ang. ejection fraction) frakcja wyrzutowa; G – stopień toksyczności

Eichbaum 2010

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowane podczas badania to mdłości i wymioty u 16 pacjentek (55%) w stopniu I i II; nie zarejestrowano przypadków wystąpienia PPE. Hematologiczne zdarzenia niepożądane III stopnia wystąpiły u 2 pacjentek (7%). W wyniku występowania powyższych zdarzeń, zmniejszono dawkę leku z 75 mg/m² do 60 mg/m², po czym nie rejestrowano zdarzeń niepożądanych w stopniu III i IV, z wyjątkiem trzech pacjentek z reakcją alergiczną III stopnia, którą łatwo złagodzone.

Sambataro 2012

Wśród 32 pacjentek z platynopornym/nawrotowym nowotworem jajnika zastosowano średnio 3 cykle chemioterapii NPLD w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 obserwowano

w postaci: wymiotów (6%), biegunki (3%), astenii i alopecji. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych w stopniu 4.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanych wskazaniach w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie jest możliwe. Utrudnione jest również jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej interwencji w omawianych wskazaniach. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji – dane przekazane przez NFZ nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku. NFZ zastrzega, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie niemożliwe jest określenie rzeczywistej średniej ceny mg substancji czynnej.

Brak jest danych odnośnie długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Obecnie doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (Dz.U.14.64), cena hurtowa brutto produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, wynosi 4422,60 zł (**44,226 zł za 1 mg bez RSS**). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Źródło: [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>]

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Na podstawie danych NFZ uzyskanych w roku 2013, można stwierdzić, że wydatki związane z refundacją doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2012 wyniosły 415 191,10 PLN, a leczeniem objętych było 22 pacjentów w roku 2011 (wszyscy z rozpoznaniem C56) oraz 20 pacjentów (17 z rozpoznaniem C56, 2 z rozpoznaniem C49.6 oraz 1 z rozpoznaniem C49.4) w roku 2012.

Pomimo skierowania do NFZ prośby o zaktualizowane dane pismem z dnia 21 sierpnia 2014 r. znak AOTM-OT-431-34(3)/PK/2014, na dzień złożenia niniejszego raportu nie uzyskano odpowiedzi.

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem zakwalifikowanymi do kodów ICD-10: C49.4, C49.6 oraz C56, brak również epidemiologicznych danych

literaturowych dotyczących jej stosowania w tych rozpoznaniach,² co wyklucza możliwość przeprowadzenia rzetelnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dla rozpatrywanych wskazań (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych dawek w rozpatrywanym wskazaniu, brak danych na temat rozpowszechnienia doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu rozważanych rozpoznania). W związku z wyżej opisanymi ograniczeniami nie jest możliwe wyznaczenie kosztu terapii doksorubicyną liposomalną niepegylowaną chorych na nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony oraz nowotwór złośliwy jajnika.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów i wartości zgód, które były udzielane pacjentom z jednostkami chorobowymi C49.4, C49.6 oraz C56.

² Ponadto, w publikacjach epidemiologicznych nie należy spodziewać się danych dla rozpoznania typu: nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony, ponieważ badania epidemiologiczne mogą dotyczyć tylko dobrze zdefiniowanych rozpoznania.


7. Podsumowanie

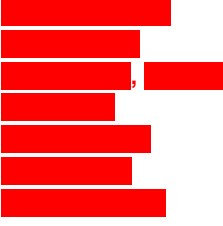
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 22 Argumenty za i przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii	Argumenty przeciwko finansowaniu wnioskowanej technologii
Rozpoznanie C49.4, C49.6		
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Nie dotyczy – liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej.”	„Liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej, ponieważ nie ma wiarygodnych naukowo dowodów na wartość wspomnianego leku w chemioterapii chorych na wymienione nowotwory.”
	<ol style="list-style-type: none">1. „Liposomalna doksorubicyna oceniana w badaniu II fazy u chorych na zaawansowane/przerzutowe mięsaki tkanek miękkich (MTM) wykazała jednakową skuteczność jak doksorubicyna przy lepszym profilu toksyczności.2. Jest to lek rekomendowany przez polskie, europejskie (ESMO) i amerykańskie (NCCN) rekomendacje jako opcja terapeutyczna u chorych na wybrane MTM (głównie aggressive fibromatosis i mięsaka Kaposiego), biorąc pod uwagę, że istnieją niewielkie grupy terapeutyczne w tej grupie nowotworów.3. Jest to powszechnie stosowana opcja o udowodnionej skuteczności w leczeniu mięsaka Kaposiego w oparciu o wyniki badania III fazy i analiz retrospektywnych.4. Leczenie doksorubicyną liposomalną jest stosowane rutynowo w leczeniu systemowym jedynie w wybranych, rzadkich podtypach MTM: mięsaka Kaposiego, angiosarcoma i aggressive fibromatosis (desmoid type).”	<ol style="list-style-type: none">1. „Nie jest to rutynowa opcja postępowania w większości typów histologicznych MTM.2. Brak istotnych badań III fazy w ogólnej populacji chorych na zaawansowane MTM.”
Rozpoznanie C56		
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej	„Stosowanie liposomalnej doksorubicyny (postacie – pegylowana i niepegylowana) może być rozważane w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia chorych na raka jajnika (zarówno chore platynoooporne, jak i chore wrażliwe lub częściowo wrażliwe na	„Nie dotyczy – stosowanie liposomalnej doksorubicyny (postacie pegylowana i niepegylowana) może być rozważane w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia chorych na raka jajnika.”

	platynę), co jest uzasadnione wynikami prospektywnych badań z losowym doborem.”	
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„- opcja leczenia systemowego chorych na raka jajnika z rozpoznaniem nawrotu choroby - doksorubicyna liposomalna w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa ze względu na mniejszą dystrybucję do tkanek serca, jelit i błony śluzowej żołądka”	„- Myocet jest lekiem o gorszych parametrach dystrybucji tkankowej w porównaniu do leku z tej samej rodziny- pegylowanej doxorubicyny liposomalnej, jego rolę w leczeniu raka jajnika spełnia doxorubicyna liposomalna pegylowana. - Brak badań randomizowanych zastosowania leku Myocet u chorych na raka jajnika. Brak prac wykazujących przewagę w zastosowaniu leku Myocet w porównaniu do pegylowanej doxorubicyny.”
	1. „Liposomalna doksorubicyna niepegylowana (DLNP) jest skuteczniejsza niż epirubicyna pod względem kluczowych punktów końcowych – czasu trwania odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. 2. Kardiotoksyczność jest mniejsza zarówno w przypadku stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej i niepegylowanej, niż w przypadkach stosowania konwencjonalnej doksorubicyny. Stąd wynika możliwość stosowania wyższych dawek maksymalnych dla DLNP. 3. Obserwowano mniejszą ilość przypadków zespołu ręka-stopa ciężkiego stopnia (CTC Grade ≥3) w przypadku stosowania DLNP w raku piersi. 4. Terapia tańsza w przypadku DLNP niż w przypadku liposomalnej doksorubicyny pegylowanej.”	1. Wykazanie stabilizacji choroby nowotworowej (raka endometrium) u około 27% pacjentek bez całkowitej lub częściowej odpowiedzi w nawrotowym raku endometrium leczonych wcześniej taksanami/pochodnymi platyny – badanie kliniczne II fazy. 2. Toksyczność hematologiczna, w mniejszym stopniu toksyczność skórna, zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty.”

* źródła, na które powołuje się ekspert dotyczą pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, a zakres wskazań przez niego analizowanych jest szerszy niż uwzględniony w raporcie (odwołania m.in. do mięsaka Kaposiego, który leży poza obszarem zainteresowania niniejszej analizy)

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika)** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Problem zdrowotny

C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i miękkiej tułowia, nie określony)

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek stanowią bezpośrednie zagrożenie zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie.

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne

chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

C56 (nowotwór złośliwy jajnika)

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdują się na 5. miejscu (około 3300 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2500) kobiet. Niespecyficzność objawów powoduje, że większość przypadków wykrywana jest w zaawansowanym stadium nowotworu, co utrudnia postępowanie diagnostyczne oraz zmniejsza szanse na całkowite wyleczenie. Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje terapię chirurgiczną oraz chemioterapię.

Alternatywne technologie medyczne

Zdaniem analityków AOTM, w rozpatrywanych rozpoznaniach **komparatorem pierwszego wyboru dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej jest doksorubicyna liposomalna pegylowana**, obecnie refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.22. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. (C46 Mięsak Kaposi'ego + podpunkty, C50 Nowotwór złośliwy sutka + podpunkty, **C56 Nowotwór złośliwy jajnika**, C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych + podpunkty).

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

Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Podczas przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani metaanaliz poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowane badania pierwotne dotyczyły wyłącznie małych populacji, często obejmujących również inne, poza rozpatrywanymi, rozpoznania. Wyniki skuteczności klinicznej są więc na niskim poziomie wiarygodności, a celem przeprowadzanych badań było głównie określenie poziomu bezpieczeństwa NPLD.

Rozpoznanie C49.4, C49.6

Chemioterapia w leczeniu MTM stosowana jest jako jedna z terapii uzupełniających podstawowe leczenie chirurgiczne. W badaniach klinicznych I fazy podejmujących temat efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z MTM skupiano się na bezpieczeństwie jej stosowania, farmakokinetyce oraz ustaleniu optymalnej dawki leku. Nie zidentyfikowano źródeł informacji na temat skuteczności klinicznej badanej substancji.

Na podstawie próby klinicznej I fazy typu *open-label* badającej farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi stwierdzono, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Należy jednak zauważyć, iż badana, nieliczna próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM, dlatego wyniki uznaje się za mało wiarygodne.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. U wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Rozpoznanie C56

Z dostępnych informacji w postaci przeglądów niesystematycznych oraz badań klinicznych I i II fazy wynika, że we wskazaniu C56 NPLD przejawia aktywność przeciwnowotworową na relatywnie niskim poziomie

(odsetek odpowiedzi – częściowej lub całkowitej nieprzekraczający łącznie 50%), przy czym dostępne dane dotyczą stosowania leku w II lub następnych liniach leczenia (na podstawie wstępnych wyników badania Eichbaum 2010 (N=29) odpowiedź całkowita na leczenie wyniosła 22% przy stosowaniu NPLD w II linii leczenia, natomiast w próbie klinicznej Sambataro 2012 (N=30) odpowiedź częściową stwierdzono u 17% badanych, a chorobę stabilną u 33%. W przypadku stosowania leku w linii III i następnych w badaniu Angioli 2013 (N=43) odpowiedź całkowita wyniosła 6%, a odpowiedź częściowa 20%, natomiast w badaniu Angioli 2007 (N=36) u 20% chorych osiągnięto odpowiedź częściową).

W porównaniu do PLD (najczęściej stosowanej w leczeniu nawrotowych postaci choroby), NPLD wykazuje krótszy okres półtrwania. Różnica ta prawdopodobnie przyczynia się do poprawy profilu bezpieczeństwa na korzyść NPLD w przypadkach takich jak zmniejszenie częstości/ostrości przebiegu PPE lub redukcja toksyczności krążeniowej.

Podczas terapii wnioskowaną substancją obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3. lub 4.) w postaci neutropenii, anemii, trombocytopenii, PPE, stanów zapalnych, reakcji alergicznej, przy czym najczęstsze były neutropenia i anemia.

Autorzy dostępnych publikacji wskazywali na dobrą tolerancję pacjentek z nowotworem jajnika na leczenie za pomocą NPDL, łącznie z chorymi, które w wyniku ostrych efektów niepożądanych zmuszone były przerwać wcześniejszą terapię opartą o inne substancje czynne. Terapię NPDL uznano za zasadną jako alternatywę w leczeniu chorych na nowotwór jajnika, u których występują ostre objawy toksyczności wywołanej przez inne schematy leczenia.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy ekonomicznej dla stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych rozpoznaniach.

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Informacje z przeglądu rekomendacji klinicznych wykazały, że NPLD nie jest bezpośrednio uwzględniana w postępowaniu terapeutycznym wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, nowotworem tkanki miękkiej i tkanki łącznej tułowia, nie określonym ani nowotworem złośliwym jajnika. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) we wskazaniach C49.4 oraz C49.6 lub na pochodnych platyny w rozpoznaniu C56. Amerykańska rekomendacja NCCN 2012 wymienia wśród substancji zalecanych do stosowania w monoterapii zaawansowanych postaci MTM doksorubicynę liposomalną, nie precyzując jednak typu formułacji leku (pegylowana/niepegylowana).

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w żadnym z poniższych wskazań: nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (C49.4), nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony (C49.6), nowotwór złośliwy jajnika (C56).

Odnaleziono jedynie dokument wydany przez Avon Somerset Wiltshire Cancer Services (ASWCS) dotyczący warunkowej refundacji preparatu Myocet w dwóch wskazaniach:

- Leczenie drugiej lub kolejnych linii nawrotowego nowotworu jajnika wśród kobiet częściowo wrażliwych na związki platyny oraz opornych lub częściowo opornych na leczenie związkami platyny;
- Leczenie paliatywne nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnej. Jest to pozarejestrowane wskazanie poparte przez NCI Ovarian Subgroup.

Zgodnie z decyzją, refundacja może mieć miejsce wyłącznie w sytuacji braku dostępności na rynku preparatu Caelyx (który jest zarejestrowany w ww. wskazaniach), co zostało zapowiedziane przez jego producenta – Janssen Pharmaceuticals w listopadzie 2011 r.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września

2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu rejestracyjnym nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak:

1. Choroba wieńcowa;
2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. Cukrzyca insulinozależna;
4. Utrwalone migotanie przedsionków;
5. Arytmia komorowa;
6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$;

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA);
2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni;
4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Natomiast w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych, zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C49.4 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwór tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określony) oraz C56 (nowotwór złośliwy jajnika), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Odnosnie stanu finansowania w innych krajach, w rozpatrywanych wskazaniach doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest refundowana w 100% w Bułgarii, Danii, Holandii, Islandii i Norwegii jako **lek szpitalny** oraz w Niemczech i Portugalii **za indywidualną zgodą**. Na Słowacji refundacja dotyczy rozpoznania C49.6, a typ finansowania określono jako: „leki wymienione w wykazie kategoryzacji”.

8. Piśmiennictwo

- ACCC 2009** Van der Burg M E L et al., Ovarian carcinoma, Association of Comprehensive Cancer Centers, 2009 Oct. 1.53, Holandia 2009
- ACN 2004** Clinical practice guidelines for the management of woman with epithelial ovarian cancer, Australian Cancer Network, marzec 2004
- AHS 2013** Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer, Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline GYNE-005, v.3 April 2013
- Angioli 2007** Angioli R et al., Liposome-encapsulated doxorubicin citrate In previously treated recurrent/metastatic gynecological malignancies, *Int Gynecol Cancer* 2007, 17,88-93, 2007
- Angioli 2013** Angioli R, et al. Liposome Encapsulated Doxorubicin Citrate (Leduc) as an Alternative Therapeutic Option for Patients with Recurrent Ovarian Cancer Suffering from Doxorubicin-Related Cutaneous Toxicity. *Chemotherapy* 2: 113, 2013
- ASWCS 2012** Bowen R., Liposome-encapsulated Doxorubicin Hydrochloride (Myocet®) chemotherapy for ovarian cancer, Avon Somerset Wiltshire Cancer Services, ASWCS12 GYN016 v.1.1.a, 24.07.2012
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009;
- CMKP 2011** Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
- Eichbaum 2010** Eichbaum M et al., Non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin as second-line therapy for patients with platinum-refractory recurrent ovarian cancer: Preliminary data of a multicenter phase II trial; *Archives of Gynecology and Obstetrics*, October 2010, vol./is. 282/(S128)
- ESMO 2012 (1)** Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- ESMO 2012 (2)** Colombo N et al., Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Medical Oncology, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii20–vii26, 2012
- Kornafel 2011** Kornafel J., Mądry R. et al., Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii, tom I, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011
- Mross 2003** Mross K et al., Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open label, single-dose study, *Cancer Chemotherapy Pharmacology* (2004) 54: 514-524, 2004
- NCCN 2012** von Mehren M et al., Soft tissue sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.3.2012, National Comprehensive Cancer Network, 2012
- NICE 2014** Management of advanced (stage II-IV) ovarian cancer, NICE Pathways, National Institute for Health and Care Excellence, sierpień 2014
- NICE 2011** Ovarian cancer; The recognition and initial management of ovarian cancer; NICE clinical guideline 122, National Institute for Clinical Excellence, Kwiecień 2011
- Ochman 2006** Ochman K. Utrata heterozygotyczności loci sprzężonych z genami *BRCA1* i *BRCA2* w rakach jajnika (rozprawa doktorska); Katedra i Zakład Biologii i Genetyki AMG; Gdańsk 2006
- PUO 2011** Rutkowski P., Krzakowski K., et al., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii, tom I, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011
- PTG 2006** Spaczyński M et al., Rekomendacje PTG dotyczące postępowania w guzach niezłośliwych i raku jajnika, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań 2006
- Ruka 2010** Ruka W, Rutkowski P et al., Rekomendacje; Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, *Journal of Oncology*, 2010, vol. 60 (1), 55-65
- SEOM 2012** García del Muro Solans X et al., SEOM clinical guidelines for the management of adult soft tissue sarcomas, Spanish Society of Medical Oncology *Clin Transl Oncol*

(2012) 14:541-544

**Sombataro
2012**

Sambataro D. et al., Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLED) and cyclophosphamide in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: Final results of a phase II study; J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e15544)

SIGN 2003

Harper D et al., Epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, październik 2003

Stroppa 2010

Stroppa E et al., Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with ifosfamide in adult patients with metastatic soft tissue sarcoma, Invest new Drugs (2010) 28:834-838

WHO 2002

Fletcher C et al., World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, World Health Organization, IARC Press, Lyon, 2002

9. Załączniki

Załącznik 1.

Tabela 23 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii standardowej we wskazaniach C49.4, C49.6

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	21,6	22,68	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord,	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	bezpłatne	0

	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml								
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne	0

Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	bezpłatne	0

Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0

	do wstrzykiwań, 50 mg								
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord,	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14	bezpłatne	0

	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml								
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu 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	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne	0

Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	bezpłatne	0

	infuzji, 400 mg								
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	1020.0, Gemcitabinum	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	1020.0, Gemcitabinum	124,2	130,41	130,41	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	bezpłatne	0

Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807	1022.0, Idarubicinum	575,1	603,86	603,86	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	430,92	301,93	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	805,14	603,86	bezpłatne	0

Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum	Irinotecan medac, koncentrat do	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0

trihydricum	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0
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	396,9	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	bezpłatne	0

	do infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	bezpłatne	0
Paclitaxelum	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	57,83	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	88,56	92,99	92,99	bezpłatne	0

	infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	303,48	318,65	318,65	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol.a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	162	170,1	170,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	399,6	419,58	419,58	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	139,32	146,29	146,29	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	18,14	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifenum	10	10,5	10,5	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde,	5 kaps.	5909991034351	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0

	140 mg								
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990672158	1080.0, Temozolomidum	218,16	229,07	147,19	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990672172	1080.0, Temozolomidum	1090,8	1145,34	735,97	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990672196	1080.0, Temozolomidum	2727	2863,35	1839,93	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990672219	1080.0, Temozolomidum	1527,12	1603,48	1030,36	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990672233	1080.0, Temozolomidum	1963,44	2061,61	1324,75	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990716999	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,27	36,8	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	4037353009967	1080.0, Temozolomidum	35,64	37,42	36,8	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	4037353009974	1080.0, Temozolomidum	140,4	147,42	147,19	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	4037353009981	1080.0, Temozolomidum	700,92	735,97	735,97	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	4037353009998	1080.0, Temozolomidum	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	4037353010000	1080.0, Temozolomidum	1080	1134	1134	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	4037353010017	1080.0, Temozolomidum	1500,12	1575,13	1575,13	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909990805082	1080.0, Temozolomidum	24,3	25,52	25,52	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105	1080.0, Temozolomidum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136	1080.0, Temozolomidum	466,56	489,89	489,89	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909990805150	1080.0, Temozolomidum	680,4	714,42	714,42	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909990805174	1080.0, Temozolomidum	874,8	918,54	918,54	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temostad, kaps. twarde,	5 szt.	5909990805198	1080.0, Temozolomidum	1215	1275,7	1275,75	bezpłatne	0

	250 mg					5			
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	36,8	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	147,19	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	735,97	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1030,36	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1324,75	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1839,93	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	1080.0, Temozolomidum	35,64	37,42	36,8	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	1080.0, Temozolomidum	118,8	124,74	124,74	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	1080.0, Temozolomidum	626,4	657,72	657,72	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1080.0, Temozolomidum	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1080.0, Temozolomidum	1080	1134	1134	bezpłatne	0
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1080.0, Temozolomidum	1512	1587,6	1587,6	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	bezpłatne	0

Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,1 6	3674,16	bezpłatne	0
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	bezpłatne	0
Topotecanum	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	453,15	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	656,28	544,32	bezpłatne	0
Topotecanum	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	335,33	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1593	1672,6 5	1672,65	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	78,3	82,22	82,22	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	156,6	164,43	164,43	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	328,86	328,86	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	810	850,5	680,4	bezpłatne	0

Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149	1038.1, Topotecanum inj.	2592	2721,6	2721,6	bezpłatne	0
Topotecanum	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	103,2	bezpłatne	0
Topotecanum	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	335,33	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,9 2	1564,92	bezpłatne	0

Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24	bezpłatne	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18	bezpłatne	0

Załącznik 2.**Tabela 24 Leki refundowane dostępne w ramach programu lekowego w rozpoznaniu C56**

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.a 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1350	1417,5	1417,5	bezpłatne	0
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.a 16 ml	5909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	5400	5670	5670	bezpłatne	0

Załącznik 3.**Tabela 25 Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii standardowej we wskazaniu C56**

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	bezpłatne	0

	infuzji, 10 mg/ml								
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	21,6	22,68	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	bezpłatne	0

Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	bezpłatne	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	bezpłatne	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	bezpłatne	0

Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	bezpłatne	0
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	1474,29	1548	1548	bezpłatne	0

Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	237,6	249,48	249,48	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1047,6	1099,98	1099,98	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	226,8	238,14	238,14	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	237,6	249,48	249,48	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	475,2	498,96	498,96	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	1013.0, Docetaxelum	864	907,2	907,2	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1013.0, Docetaxelum	1296	1360,8	1360,8	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1013.0, Docetaxelum	1728	1814,4	1814,4	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1013.0, Docetaxelum	1944	2041,2	2041,2	bezpłatne	0
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	1013.0, Docetaxelum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0

	infuzji, 20 mg/ml								
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	bezpłatne	0

Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14	bezpłatne	0
Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Caelyx, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporzadzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	bezpłatne	0

Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04	bezpłatne	0
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i	5 amp.a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	bezpłatne	0

	infuzji, 250 mg								
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	bezpłatne	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961	1018.0, Fluorouracilum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	69,12	72,58	72,58	bezpłatne	0

Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	135	141,75	141,75	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	1020.0, Gemcitabinum	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	1020.0, Gemcitabinum	124,2	130,41	130,41	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	bezpłatne	0

	infuzji, 1000 mg								
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0

Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	292,05	306,65	306,65	bezpłatne	0
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	396,9	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	bezpłatne	0
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0

Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	bezpłatne	0
Paclitaxelum	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	57,83	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	88,56	92,99	92,99	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	303,48	318,65	318,65	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol.a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	453,6	476,28	476,28	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	162	170,1	170,1	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	399,6	419,58	419,58	bezpłatne	0

	infuzji, 6 mg/ml								
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	139,32	146,29	146,29	bezpłatne	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	18,14	bezpłatne	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifenum	10	10,5	10,5	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	606,69	551,12	bezpłatne	0
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,2	3674,16	3674,16	bezpłatne	0
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	bezpłatne	0
Topotecanum	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	453,15	bezpłatne	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,1	405,41	405,41	bezpłatne	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,4	1621,62	1621,62	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
Topotecanum	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	656,28	544,32	bezpłatne	0
Topotecanum	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	335,33	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Hospira, koncentrat	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1593	1672,65	1672,65	bezpłatne	0

	do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml								
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	78,3	82,22	82,22	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	156,6	164,43	164,43	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	328,86	328,86	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	810	850,5	680,4	bezpłatne	0
Topotecanum	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149	1038.1, Topotecanum inj.	2592	2721,6	2721,6	bezpłatne	0
Topotecanum	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	103,2	bezpłatne	0
Topotecanum	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	335,33	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0

Zał. 4

Tabela 26 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	((soft tissue*[Title/Abstract]) OR connective tissue*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]	199116
#2	((((neoplasm[MeSH Terms]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]	3025348
#3	(connective and soft tissue neoplasms[MeSH Terms])	195210
#4	(#1) AND #2	92497
#5	(#3) OR #4	235794
#6	doxorubicin[MeSH Terms]	42767
#7	(doxorubicin*[Title/Abstract]) OR anthracycl*[Title/Abstract]	36578
#8	(#6) OR #7	59329
#9	liposom*	39146
#10	(#8) AND #9	2779
#11	((((nonpegylat*[Title/Abstract]) OR non-pegylat*[Title/Abstract]) OR encapsulat*[Title/Abstract]) OR non pegylat*	39438
#12	myocet[Title/Abstract]	47
#13	(#16) AND #17	734
#14	(#18) OR #19	749
#15	(#5) AND #20	82

Zał. 5

Tabela 27 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED we wskazaniu C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	ovarian neoplasm[MeSH Terms]	63383
#2	ovar*[Title/Abstract]	201320
#3	((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract])	1808791
#4	(#2) AND #3	69714
#5	(#1) OR #4	90959
#6	doxorubicin[MeSH Terms]	42767
#7	(doxorubicin*[Title/Abstract]) OR anthracycl*[Title/Abstract]	36578
#8	(#6) OR #7	59329
#9	liposom*[Title/Abstract]	39146
#10	(#8) AND #9	2779
#11	((((nonpegylat*[Title/Abstract]) OR non-pegylat*[Title/Abstract]) OR ""non pegylated""[Title/Abstract]) OR encapsulat*[Title/Abstract])	39438
#12	(#10) AND #11	734
#13	myocet[Title/Abstract]	47
#14	(#12) OR #13	479
#15	(#5) AND #14	46

Zał. 6

Tabela 28 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	soft tissue	3931
#2	connective tissue	1137
#3	sarcoma	1207
#4	#1 or #2 or #3	5654
#5	neoplasm	47299
#6	tumor	26250
#7	cancer	80201
#8	carcinoma	19898
#9	#5 or #6 or #7 or #8	98618
#10	MeSH descriptor: [Neoplasms, Connective and Soft Tissue] explode all trees	1311
#11	#4 and #9	1690
#12	#10 or #11	2513
#13	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3377
#14	doxorubicin	4677
#15	anthracycl*	1202
#16	#13 #14 or #15	3772
#17	liposom*	926
#18	#16 and #17	159
#19	nonpegylat*	7
#20	non-pegylat*	35
#21	non pegylat*	655
#22	encapsulat*	587
#23	#19 or #20 or #21 or #22	1243
#24	#18 and #23	83
#25	Myocet	20
#26	#24 or #25	94
#27	#12 and #26	21

Zał. 7

Tabela 29 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library dla wskazania C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1384
#2	ovar*	8406
#3	cancer	80201
#4	neoplasm	47299
#5	tumor	26250

Lp.	Zapytanie	Wynik
#6	carcinoma	19898
#7	#3 or #4 or #5 or #6	98618
#8	#2 and #7	3898
#9	#1 or #8	3914
#10	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3377
#11	doxorubicin	4677
#12	anthracycl*	1202
#13	#10 or #11 or #12	6008
#14	liposom*	926
#15	#13 and #14	295
#16	nonpegylat*	7
#17	non-pegylat*	35
#18	non pegylat*	655
#19	encapsulat*	587
#20	#16 or #17 or #18 or #19	1243
#21	#20 and #15	117
#22	myocet	20
#23	#21 or #22	127
#24	#23 and #9	43

Załącznik 8

Tabela 30 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (dostęp przez Ovid) dla wskazania C49.4 oraz C49.6

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	soft tissue.ti,ab,kw.	79406
#2	connective tissue.ti,ab,kw.	41110
#3	sarcoma.ti,ab,kw.	51454
#4	1 or 2 or 3	160744
#5	neoplasm.ti,ab,kw.	59404
#6	tumor.ti,ab,kw.	873063
#7	cancer.ti,ab,kw.	1284287
#8	carcinoma.ti,ab,kw.	454568
#9	5 or 6 or 7 or 8	1985883
#10	4 and 9	45961
#11	soft tissue tumor/	7874
#12	10 or 11	50696
#13	doxorubicin/	117488
#14	doxorubicin.ti,ab,kw.	33388
#15	"anthracycl*".ti,ab,kw.	14529

Lp.	Zapytanie	Wynik
#16	13 or 14 or 15	128170
#17	"liposom*".ti,ab,kw.	43220
#18	16 and 17	4730
#19	"nonpegylat*".ti,ab,kw.	115
#20	"non-pegylat*".ti,ab,kw.	411
#21	"non pegylat*".ti,ab,kw.	411
#22	"encapsulat*".ti,ab,kw.	41473
#23	19 or 20 or 21 or 22	41922
#24	18 and 23	1142
#25	Myocet.ti,ab,kw.	110
#26	24 or 25	1168
#27	12 and 26	58

Zal. 9

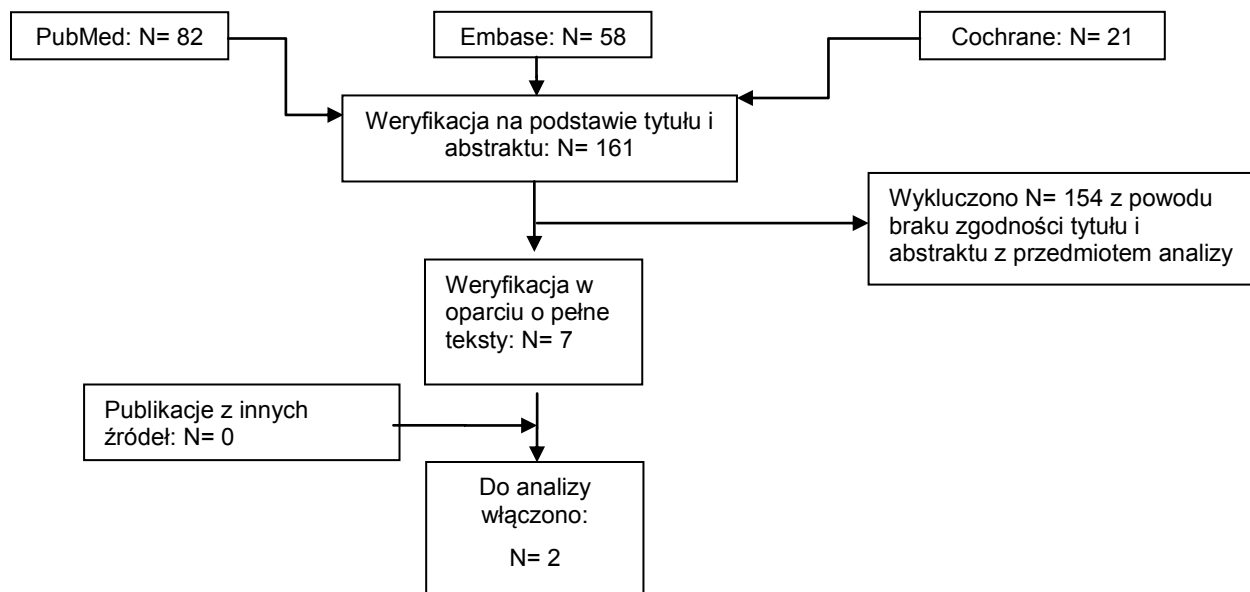
Tabela 31 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase (dostep przez Ovid) dla wskazania C56

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	neoplasm.ti,ab,kw.	59404
#2	tumor.ti,ab,kw.	873063
#3	cancer.ti,ab,kw.	1284287
#4	carcinoma.ti,ab,kw.	454568
#5	1 or 2 or 3 or 4	1985883
#6	"ovar*".ti,ab,kw.	196503
#7	5 and 6	81825
#8	ovary tumor/	17843
#9	7 or 8	87489
#10	doxorubicin/	117488
#11	doxorubicin.ti,ab,kw.	33388
#12	"anthracycl*".ti,ab,kw.	14529
#13	10 or 11 or 12	128170
#14	"liposom*".ti,ab,kw.	43220
#15	13 and 14	4730
#16	"nonpegylat*".ti,ab,kw.	115
#17	"non-pegylat*".ti,ab,kw.	411
#18	"non pegylat*".ti,ab,kw.	411
#19	"encapsulat*".ti,ab,kw.	41473
#20	16 or 17 or 18 or 19	41922
#21	15 and 20	1142
#22	Myocet.ti,ab,kw.	110

#23	21 or 22	1168
#24	9 and 23	73

Zał. 10 Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6



Zał. 11. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C56

