



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lucrin Depot (leuprorelina)

we wskazaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: **C49.4** (nowotwory złośliwe
tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha)
i **C49.5** (nowotwory złośliwe tkanki łącznej
i tkanki miękkiej miednicy)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania
ze środków publicznych leków we wskazaniach
innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Opracowanie: AOTM-OT-434-24/2014

Warszawa, 4 grudnia 2014 r.

Wykaz skrótów

ACSS – American Cancer Society Study

AAM – (ang. – *Aggressive Angiomyxoma*) naczyńniakośluzak agresywny

AOTM / Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CO-I – Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie

DMBA – dimetylobenzatracen

ESMO – (ang. – *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GnRH – (ang. – *Gonadotropin-Releasing Hormone*) hormon uwalniający gonadotropinę

HTA – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LPR – leuprorelina

MRI – (ang. *Magnetic Resonance Imaging*) rezonans magnetyczny

MTM – mięsaki tkanek miękkich

MZ – Ministerstwo Zdrowia

RCT – (ang. – *Randomized Controlled Trial*) badanie kontrolowane z randomizacją

RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

SSRI – (ang. – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	9
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	10
2.2.1. Interwencja oceniana	10
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	10
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
2.3. Komparatory	12
2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	12
2.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję	12
2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	12
2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	12
2.4. Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.5. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	13
4.1. Rekomendacje kliniczne	13
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	14
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	15
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	16
6. Analiza kliniczna	17
6.1. Metodologia analizy klinicznej.....	17
6.2. Wyniki analizy klinicznej	18
6.3. Bezpieczeństwo	19
7. Podsumowanie	21
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	21
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	21
8. Piśmiennictwo.....	24
9. Załączniki	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24
9.2. Diagram PRISMA	27
9.3. Leki aktualnie finansowane w ocenianych wskazaniach	28

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

26-11-14
MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lucrin Depot (leuprorelina), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, kod EAN: 5909990686117 we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) – wskazanie pozarejestrycyjne

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Podstawa zlecenia:

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

Oceniana technologia medyczna:

Lucrin Depot (leuprorelinum)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C49.4 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) – wskazanie pozarejestrycyjne

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

AbbVie Polska Sp. z o.o.*
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

*Wytwórcą leku jest firma Abbott Laboratories S.A.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie (i jego załącznikach). Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *jednej z substancji czynnych* wymienionych w załączniku do przedmiotowego pisma: **Lucrin Depot (leuprorelina), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, EAN: 5909990686117**; stosowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: **C49.4 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) – wskazanie pozarejestacyjne.**

Wraz ze zleceniem MZ do AOTM przekazano również opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, Prof. dr. hab. n. med. M. Krzakowskiego, nr KK/073-326/2014 z dnia 27 listopada 2014 r.

W trakcie opracowywania materiałów analitycznych, wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia (pismem znak: AOTM-RK-434-7(2)/APe/2014 z dnia 28 listopada 2014 r.) z prośbą o udostępnienie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań leków zawierających substancję *leuprorelinum* (leuprorelina) oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja NFZ]

2.1. Problem zdrowotny

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

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Pojęcie tkanki miękkiej obejmuje tkanki pochodzenia mezenchymalnego – włóknistą tkankę łączną, tkankę tłuszczową, naczyńiową, maziówkę, tkankę mięśniową gładką i poprzecznie prążkowaną – oraz komórki towarzyszące nerwom (m.in. komórki Schwanna), wywodzące się z neuroektodermy. [Szadowska 2013]

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich, MTM) wywodzące się z tkanki mezenchymatycznej występują w populacji rzadko (stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek są bezpośrednim zagrożeniem dla 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 naczyńiowego 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 (włókniakomięsaki);
3. Włókniakomięsaki histiocytarne;

4. Mięsaaki gładkokomórkowe;
5. Mięsaaki okołonaczyniowe (perycytarne);
6. Mięśniakomięsaaki prążkowanokomórkowe;
7. Mięsaaki z naczyń krwionośnych;
8. Chrzęstniakomięsaaki;
9. Mięsaaki bliżej nieokreślone.

Każda z kategorii dzieli się na podtypy (ponad 100), wśród których wyróżniono ok. 30 rodzajów nowotworów o charakterze złośliwym, tj. MTM. [WHO 2002]

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

- naczyń krwionośnych;
- kaletki maziowej;
- tkanki chrzęstnej;
- powięzi;
- tkanki tłuszczowej;
- więzadła, z wyjątkiem więzadeł 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 Kaposiego (C46.-);
- międzybłoniaki (C45.-);
- nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47.-);
- otrzewnej (C48.-);
- przestrzeni zaotrzewnowej (C48.-);

Nowotwory zlokalizowane w obrębie brzucha oraz miednicy, których nie zaklasyfikowano do innych grup ICD-10 niż C49, przypisuje się odpowiednio do grupy C49.4 dla nowotworów złośliwych tkanek miękkich brzucha (z uwzględnieniem ściany brzucha i okolicy podżebrowej) oraz C49.5, tj. nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (z uwzględnieniem okolicy pośladkowej, pachwinowej oraz krocza). [WHO, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49>]

W aktualnie obowiązującej wersji klasyfikacji ICD funkcjonuje tylko kilka typów histologicznych nowotworów złośliwych o unikalnych kategoriach topograficznych. Tym samym, brak możliwości kodowania morfologii w każdej lokalizacji nowotworu uniemożliwia onkologom i patologom właściwe jego określenie poprzez zastosowanie kodów, co ściśle dotyczy także grupy C49, w tym C49.4 i C49.5. Jednocześnie należy zaznaczyć, że kliniczne uzasadnienie dla wybranej metody leczenia nie zależy wyłącznie od lokalizacji nowotworu, a przede wszystkim od typu histologicznego, przez co klasyfikacja ICD-O-3 staje się bardziej pomocna w ocenie przedmiotowej grupy nowotworów.

Indeks alfabetyczny ICD-10 pod pojęciem „nowotwór” zawiera 5-kolumnową tabelę o następujących nagłówkach: „Złośliwy”, „Wtórny lub przerzutowy”, „In situ (przedinwazyjny)”, „Łagodny”, „O niepewnym lub nieznanym charakterze”. W porządku alfabetycznym wymienione są odpowiednie kategorie każdego umiejscowienia nowotworu. W przeciwieństwie do ICD-10 w ICD-O-3 używany jest jeden czteroznakowy kod do określenia topografii (oparty na rozdziale o nowotworach złośliwych z ICD-10); taki sam dla wszystkich nowotworów w tej samej lokalizacji. Kod zachowania nowotworu jest włączony jako piąty znak w kodzie morfologicznym i określa czy nowotwór jest złośliwy, łagodny itd. (Tabela 1). Klasyfikacja ICD-O-3 określa zarówno typ jak i morfologię nowotworu.

Tabela 1. Piąty znak kodu charakteru nowotworu

Kod	
/0	Łagodny
/1	Niepewny - łagodny czy złośliwy o granicznej złośliwości potencjalnie o małej złośliwości niepewny potencjalnie złośliwy
/2	Rak in situ (przedinwazyjny) śródnabłonkowy nienaciekający nieinwazyjny
/3	Złośliwy, w pierwotnym umiejscowieniu
/6*	Złośliwy, we wtórnym umiejscowieniu złośliwy, przerzutowy
/9*	Złośliwy, niepewne pierwotny czy przerzutowy

* – nie używany przez rejestry nowotworowe

[Źródło: ICD-O 2007]

Do zlecenia MZ w sprawie oceny leuproreliny we wskazaniach ICD-10 C49.4 oraz C49.5 przekazanego do AOTM dołączono również opinię Konsultanta Krajowego, prof. M. Krzakowskiego, którego stanowisko świadczyło o zasadności stosowania ocenianej technologii wyłącznie w leczeniu określonego typu **histologicznego** MTM zlokalizowanego w brzuchu lub miednicy – **agresywnego naczyńniakośluzaka (ICD-O: 8841/1)**. Typ ten nie ma odrębnego kodu wg klasyfikacji ICD-10; może być potencjalnie klasyfikowany do kodów ocenianych.

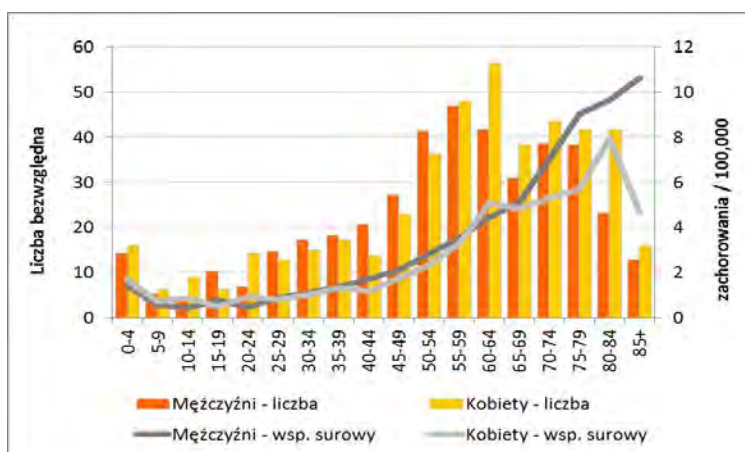
Pierwszy raz opisany w 1983 r. naczyńniakośluzak agresywny (AAM, ang. *Aggressive Angiomyxoma*) jest nowotworem pochodzenia mezenchymalnego, spotykanym najczęściej w obrębie miednicy i krocza. Istnieje silna przewaga zachorowań wśród kobiet w porównaniu z populacją mężczyzn z proporcją 6:1. Jest to nowotwór o powolnym wzroście z wysoką częstotliwością lokalnych nawrotów. Występuje bardzo rzadko, z powodu czego jest często mylnie diagnozowany i zaliczany do złośliwych nowotworów układu rozrodczego. Występuje najczęściej między 15 a 63 rokiem życia. [Mathieson 2007, Shinohara 2004]

Epidemiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000, tj. < 1000 pacjentów rocznie). Większość rodzajów MTM występuje sporadycznie. [PUO 2011]

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. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50. a 65. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na te nowotwory ma kształt litery „j”, z podwyższonym ryzykiem w pierwszych latach życia, następnie spadkiem i ponownym wzrostem ryzyka w starszych grupach wiekowych (Rysunek 1).

[<http://onkologia.org.pl/nowotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/>]



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Brak szczegółowych danych epidemiologicznych dla naczyniakośluzaka agresywnego.

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. nerwiakowłókniakowatość 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 ma miejsce 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]

Tabela poniżej przedstawia częstość umiejscowień MTM.

Tabela 2. Częstość umiejscowień MTM

Część ciała	ACSS	CO-I
Głowa i szyja	8,9 %	8,3%
Tułów	17,9%	4,9%
Kończyna górna	13,1%	29,9%
Kończyna dolna	46,4%	56,9%
Przestrzeń zaotrzewnowa	12,5%	-
Inne	1,3%	-

ACSS – American Cancer Society Study (4550 chorych); **CO-I** – Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (267 chorych). [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]

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.

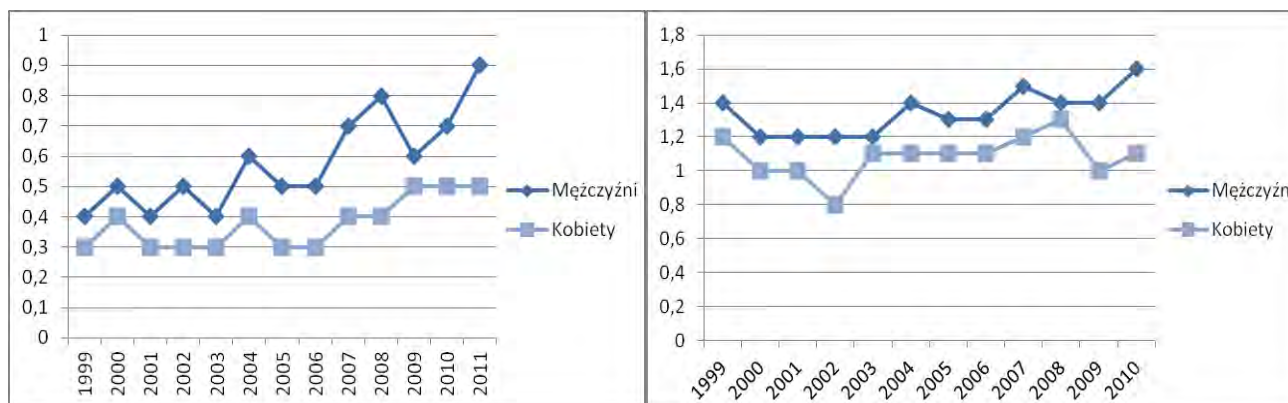
Ocena zaawansowania jest niezbędna dla oceny rokowania indywidualnego chorego, a także wyboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku takich rzadkich nowotworów jak MTM. [Ruka 2010]

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-45/2013 i Raport AOTM-OT-431-33/2013]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

C49.5 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy



Rysunek 2 (strona lewa). Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [źródło: opracowanie własne na podstawie KRN: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Rysunek 3 (strona prawa). 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/>]

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich stanowią w Polsce przyczynę zgonu u około 0,6% mężczyzn oraz u 0,4% u kobiet. Liczba zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczytnych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-tnanek-miekkich-c48-c49/>

Podczas prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono szczegółowych danych na temat następstw choroby określonej rozpoznaniem wg ICD-10: C49.4, C49.5, tj. nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha oraz nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy. W związku z tym, powyżej przedstawione dane

dla rozpoznania C49 są jednocześnie najdokładniejszymi z dostępnych dla rozpoznań C49.4 oraz C49.5. Brak również szczegółowych danych dla naczyniakośluzaka agresywnego.

[Źródło: Raport AOTM-OT-431-45/2013 i Raport AOTM-OT-431-33/2013]

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 3. Oceniana interwencja – Lucrin Depot (leuprorelina)

Substancja czynna	<i>leuprorelinum</i>
Kod ATC	L02 AE02
Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej; hormony i ich pochodne
Wnioskowane postacie i drogi podania leuproreliny	3,75 mg, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

[Źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

Mechanizm działania:

Octan leuproreliny, agonista GnRH silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Badania przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

Podawanie octanu leuproreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych hormonowrażliwych nowotworów (nowotwory gruczołu krokowego u samców szczurów szczepów Nobel i Dunning oraz wywołane przez dimetylobenzantracen – DMBA nowotwory sutka u samic szczurów), a także zmiany zanikowe narządów rodnych u zwierząt. U ludzi podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym).

Systematyczne podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężeń hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego oraz steroidowych hormonów płciowych. U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.

U dzieci z przedwczesnym pokwitaniem pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego stwierdzono następujące działania octanu leuproreliny podawanego przez dłuższy okres:

- Kościec. Obserwowano znaczny przyrost długości ciała, ponieważ nie dochodzi do przedwczesnego kostnienia chrząstki nasadowej kości długich.
- Narządy płciowe. Narządy płciowe powracają do stanu przedpokwitaniowego.
- Miesiączkowanie. Dochodzi do ustania miesiączkowania.

Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na octan leuproreliny, podobne nonapeptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego.
- Ciąża lub uzasadnione podejrzenie ciąży.
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

[Źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Lucrin Depot, 3,75 mg, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań jest zarejestrowany następujących wskazaniach:

- Leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego).
- Leczenie endometriozy przez okres 6 miesięcy. Produkt można stosować wyłącznie w leczeniu farmakologicznym lub w leczeniu farmakologicznym uzupełniającym zabieg chirurgiczny.

- Leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (*leiomyoma uteri*) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.
- Leczenie przyczynowe dzieci z przedwczesnym pokwitaniem pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego.

[Źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

Lucrin Depot firmy Abbott Laboratories otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 23 października 1996 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2008) [ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]. Obecnie podmiotem odpowiedzialnym na terenie RP dla przedmiotowej technologii medycznej jest firma AbbVie Polska. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie leuproreliny firmy TAP Pharmaceuticals¹ (pod nazwą **Lupron Depot**) do obrotu na terenie USA dn. 22 grudnia 1995 r. [FDA, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/020517_S000_Lupron_Depot.pdf]

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji w zakresie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Leuprorelina nie była jeszcze oceniana w rozważanym wskazaniu. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2013 z dnia 18.11.2013 r., dotyczące stosowania leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C48.0 (nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej). Przypadek ten potwierdza zasadność stosowania ocenianej substancji wśród chorych z **agresywnym naczyniakośluzakiem** zlokalizowanym w jamie otrzewnej, podczas gdy agresywny naczyniakośluzak jest także jednym z typów histologicznych nowotworów tkanki miękkiej i łącznej brzucha i miednicy, będących przedmiotem aktualnej oceny.

Tabela 4. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa AOTM, dotyczące przedmiotowej technologii.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/2011 z 21.03.2011 r.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „ Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych leuprorelinum (Eligard) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot)”. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Przyjmując powyższe stanowisko Rada Konsultacyjna miała na uwadze udokumentowane korzyści kliniczne ze stosowania leuproreliny w leczeniu raka gruczołu krokowego, wykazaną możliwość opłacalnego stosowania leuproreliny przy aktualnych cenach i trybie finansowania oraz przewidywane negatywne skutki decyzji o zmianie poziomu lub trybu finansowania w postaci ograniczenia dostępu pacjentów do skutecznej terapii lub dodatkowego obciążenia organizacyjnego dla systemu ochrony zdrowia.

¹ TAP Pharmaceuticals to spółka *joint venture* firm Abbott Laboratories i Takeda Pharmaceutical.

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 282/2013 z 30.09.2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a w szczególności we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Rada proponuje wydanie zgody na okres 3 lat. Zdaniem Rady lek powinien być dostępny na receptę, na ryczałt.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Obecnie brak jest wyników badań dokumentujących skuteczność omawianych leków we wnioskowanym wskazaniu (RCT na licznych grupach pacjentów). Wyniki wielu opisów przypadku, otwartych badań i badań kontrolowanych wskazują na skuteczność, która w opinii międzynarodowych zaleceń ekspertów stanowi podstawę do stosowania ich w praktyce. Przeprowadzenie badań, zgodnych z aktualnymi standardami naukowymi przyjętymi w ocenie skuteczności leków, jest we wnioskowanej populacji chorych utrudnione. Istnieje jednocześnie potrzeba podejmowania działań terapeutycznych. Stosowanie wnioskowanych leków związane jest ze znacznymi kosztami. Z tych względów rekomendujemy objęcie ich refundacją na okres 3 lat i ponowną ocenę.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2013 z 18.11.2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C48.0 (nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej)” wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne pozostawienie leuproreliny jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu – leczenie mięsaka naczyniowo-śluzakowatego w przestrzeni zaotrzewnowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest usunięcie ich chirurgicznie. Jak wynika z opisów przypadków – Fine, Shinohara, Danesh oraz z opinii Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej jedynie w leczeniu mięsaka naczyniowo-śluzakowatego przestrzeni zaotrzewnowej, podanie leuproreliny jest zasadne.</p>

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

2.3. Komparatory

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

Brak danych od eksperta.

2.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję

Brak danych od eksperta.

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

Brak danych od eksperta.

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

Brak danych od eksperta.

2.4. Opis świadczeń alternatywnych

Brak danych, na podstawie których możliwe byłoby zdefiniowanie świadczeń alternatywnych, stosowanych w przedmiotowych wskazaniach (brak danych NFZ oraz opinii eksperckich). Podstawową formą leczenia mięsaków tkanek miękkich jest ich usunięcie chirurgicznie, ewentualnie uzupełnione radio- lub chemioterapią. Stosowanie leuproreliny jest terapią hormonalną, stosowaną *off-label*, dla której trudno wskazać alternatywę.

Wykaz leków aktualnie refundowanych w ocenianych rozpoznaniach zamieszczono w Załączniku nr 9.3. do niniejszego opracowania.

2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Oszacowania populacji wg Krajowego Rejestru Nowotworów i danych NFZ

Liczba osób z rozpoznaniem C49	Przedmiotowe rozpoznania	Liczba osób stosujących leuprorelinę ²
706 ¹	C49.4	1
	C49.5	1

¹ liczba zachorowań w roku 2012; ² dane NFZ dotyczące lat 2012 – 2014 (styczeń – październik) [pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC]

Nie są dostępne szczegółowe dane dotyczące liczby chorych z przedmiotowymi rozpoznaniem – C49.4 oraz C49.5. Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku w Polsce było 706 osób z ogólnym rozpoznaniem nowotworu tkanek miękkich i tkanki łącznej C49. Spośród tej liczby, tylko dwoje pacjentów z mięsakami zlokalizowanymi w brzuchu lub miednicy w latach 2012 – 2014 (dane do października 2014 r.) było poddanych terapii leuproreliną.

3. Opinie ekspertów

Wraz ze zleceniem MZ dotyczącym leuproreliny w przedmiotowym wskazaniu, do AOTM przekazano opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. M. Krzakowskiego, nr KK/073-326/2014 z dnia 27 listopada 2014 r. Zgodnie z otrzymanym stanowiskiem, „(...) stosowanie leuproreliny u chorych z rozpoznaniem nowotworu tkanki łącznej i miękkiej brzucha (kod ICD-10: C49.4) lub miednicy (kod ICD-10: C49.5) jest uzasadnione jedynie w przypadku rzadko występującego pod nazwą naczyńniakośluzaka agresywnego (*angiomyxoma agressiveum*). W pozostałych nowotworach złośliwych tkanki łącznej i miękkiej wymieniony lek nie ma zastosowania.”

Dodatkowo, w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii z prośbą o wydanie rozszerzonej opinii w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano uzupełniającego stanowiska eksperckiego.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania leuproreliny w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki łącznej i miękkiej brzucha i miednicy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach towarzystw naukowych:

- PUO – Polska Unia Onkologii – <http://www.puo.pl/>
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – <http://www.nice.org.uk/>
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network – <http://www.nccn.org/>
- ESMO – European Society for Medical Oncology – <http://www.esmo.org/>

Wyniku wyszukiwania opisano w poniższej tabeli. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji związanych ze stosowaniem leuproreliny w ocenianym wskazaniu.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące technologii stosowanych w ocenianym wskazaniu

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia leuprorelinę
Polska	<p>PUO 2013 Polska Unia Onkologii</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>- Leczenie chirurgiczne; - Uzupełniająca radioterapia; - Uzupełniająca chemioterapia.</p>	Rekomendacja nie wymienia leuproreliny.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia leuprorelinę
Wielka Brytania	NICE 2006 <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> Źródło finansowania: NICE	- Leczenie chirurgiczne; - Radioterapia u pacjentów z guzami wysokiej złośliwości (ang. <i>high-grade tumours</i>); - Chemioterapia jest stosowana u pacjentów z specyficznymi rodzajami mięsaków (mięsak Ewinga, mięsak prądkowankomórkowy i mięsaki u dzieci), ale może też być stosowana w leczeniu dużych guzów wysokiej złośliwości w celu poprawy kontroli lokalnej.	Rekomendacja nie wymienia leuproreliny.
USA	NCCN 2014 <i>The National Comprehensive Cancer Network</i> Źródło finansowania: granty edukacyjne od firm farmaceutycznych	Radioterapia i/lub chemioterapia w skojarzeniu z chirurgią.	Rekomendacja nie wymienia leuproreliny.
Europa	ESMO 2014 <i>European Society of Medical Oncology</i> Źródło finansowania: brak danych	- Leczenie chirurgiczne; - Radioterapia; - Chemioterapia.	Rekomendacja nie wymienia leuproreliny.

[opracowanie własne AOTM]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leuproreliny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych (leczenie nowotworów złośliwych tkanki łącznej i miękkiej brzucha i miednicy) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania leuproreliny w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki łącznej i miękkiej brzucha i miednicy.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Finansowanie produktu leczniczego Lucrin Depot, 3,75 mg w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ.

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
leuprorelinum	A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	5909990686117	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	297,60	331,08	262,69	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	71,59
	B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	5909990686117	1070.1, analogi gonadoliberyny - leuprorelina	297,60	-	312,48	B.18. Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10 E 22.8)	-	bezpłatne	0,00

[Źródło: Załącznik do obwieszczenia DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.42 z dnia 22 października 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.>]

Refundowane są również inne niż wskazany w zleceniu produkty lecznicze zawierające substancję czynną leuprorelina.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia pismem z dnia 3 grudnia 2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC, w latach 2012 – 2014 (okres od stycznia do października) leuprorelina sfinansowana została w leczeniu dwóch pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem. Spośród nich jeden przypadek obejmował leczenie nowotworu tkanki łącznej lub tkanki miękkiej brzucha (ICD-10: C49.4), co obciążało budżet płatnika kwotą 937,44 PLN, natomiast drugi przypadek związany był z leczeniem nowotworu tkanki łącznej lub tkanki miękkiej zlokalizowanego w miednicy (ICD-10: C49.5), co wiązało się z kosztem 788,07 PLN.

Tabela 8. Wartość zgód, całkowita liczba pacjentów, którym rozliczono substancje czynne według załącznika, rozliczane w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – sty-paź 2014 r.

Rok wydania	Nazwa międzynarodowa - zgoda	Kod rozpoznania wg ICD- 10 (główne)	Liczba pacjentów	Wartość zgód
2014	LEUPRORELINUM	C49.4	1	937,44
2014	LEUPRORELINUM	C49.5	1	788,07

[Źródło: NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC]

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego

parametr	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworem tkanki miękkiej lub tkanki łącznej, zlokalizowanym w brzuchu (ściana brzucha, okolica podżebrza) lub miednicy (pośladek, krocze, pachwina).	Pacjenci z nowotworem zaklasyfikowanym do kodu ICD-10 innego niż C49.4 lub C49.5, w tym pacjenci z nowotworem prostaty.
Interwencja	Leuprorelina.	Inne substancje lecznicze niż leuprorelina.
Komparator	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Metodyka	Badania wtórne: Metaanaliza, przegląd systematyczny; Badania pierwotne: badania eksperymentalne z/bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne z/bez grupy kontrolnej, rejestry, opisy serii przypadków, opisy przypadków; publikacje w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim oraz niemieckim.	Publikacje w postaci abstraktów, posterów i abstraktów konferencyjnych; publikacje w języku innym niż polski, angielski lub niemiecki.

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leuproreliny stosowanej w rozważanych wskazaniach, w dniu 29 listopada 2014 r. przeprowadzono systematyczne przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library.

Zaprojektowana iteracyjnie strategia wyszukiwania miała na celu zidentyfikowanie doniesień naukowych dotyczących pozarejestrowanego zastosowania leuproreliny podawanej wśród pacjentów z nowotworem tkanki miękkiej lub tkanki łącznej, zlokalizowanym w okolicy brzucha (ICD-10: C49.4) lub w okolicy miednicy (ICD-10: C49.5). Zaimplementowana do wymienionych baz strategia obejmowała wyłącznie słowa kluczowe opisujące wnioskowaną populację oraz interwencję, wykorzystując także indeksację synonimów MeSH oraz Thesaurus. Nie stosowano natomiast ograniczeń względem komparatora, punktów końcowych ani metodyki badań. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. W trakcie przeprowadzanej wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z czym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Do przeglądu włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych doniesieniach naukowych w celu identyfikacji dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Opracowana strategia wyszukiwania zaimplementowana została do medycznych baz danych przez jednego analityka. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 27 rekordów w bazie Medline (via PubMed), 139 rekordów w bazie Embase (via Ovid) oraz 20 rekordów w bazie Cochrane Library. Pierwszy etap przeszukiwania polegał na przeglądzie tytułów i abstraktów, następnie zakwalifikowane na tej podstawie doniesienia oceniane były na podstawie pełnych tekstów publikacji. Na obydwu etapach w wyszukiwaniu brało udział dwoje analityków, pracujących niezależnie. W przypadku wystąpienia między nimi niezgodności w zakresie liczby włączonych publikacji prowadzono dyskusję do momentu osiągnięcia konsensusu. W wyniku usunięcia duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano łącznie 11 publikacji.

Ostatecznie, na podstawie analizy pełnych tekstów do przeglądu włączono 3 doniesienia w postaci opisów przypadków. Nie zidentyfikowano dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności.

Dodatkowo, w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej, przeszukano strony internetowe: EMA, URPL i FDA. Wyszukiwanie przeprowadzono przy wykorzystaniu słów kluczowych uwzględniających wyłącznie wnioskowaną interwencję (nazwa substancji czynnej oraz nazwa handlowa).

6.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 opisy przypadków, poświęcone pacjentom ze zdiagnozowanym agresywnym naczyniakośluzakiem (AAM), będącym jedną z postaci histologicznych mięsaków tkanek miękkich i tkanki łącznej, którzy poddawani byli terapii leuproreliną. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły następujących przypadków:

- chora z AAM zlokalizowanym w pośladku (miednica) – Poirier 2003,
- chora z olbrzymim nawrotowym AAM zlokalizowanym w kroczu (miednica) – Shinohara 2004,
- chora z AAM zlokalizowanym w przegrodzie odbytniczo-pochwowej (miednica) – Gay 2013.

Nie odnaleziono dowodów naukowych poświęconych wykorzystaniu leuproreliny w leczeniu nowotworów tkanki miękkiej i tkanki łącznej brzucha (ICD 10: C49.4).

Poirier 2003

Streszczenie opisu przypadku: Publikacja zawiera opis przypadku 52-letniej kobiety z AAM wielkości 15 x 7 cm na lewym pośladku. Resekcją guza (obejmującego część jamy brzusznej i krocza, łącznie z usunięciem macicy, lewego jajnika oraz części pęcherza) uznano za związaną z wysokim ryzykiem nadmiernej utraty krwi z przylegających naczyń miednicy, a co za tym idzie z koniecznością przeprowadzenia transfuzji krwi. Z powodu uznania zabiegu operacyjnego za zagrażający życiu i zdrowiu, zdecydowano się na wdrożenie leczenia farmakologicznego w postaci comiesięcznych zastrzyków domięśniowych agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę – leuproreliną w dawce 3,75 mg (Lupron, Abbot Laboratories), podawanych w ciągu 4 miesięcy. Terapia przyniosła widoczną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia zgłaszanych wcześniej objawów (brak dyskomfortu podczas siedzenia oraz brak bólu w trakcie chodzenia). Tomografia komputerowa wykazała znaczne zmniejszenie się powierzchni guza. Po 4 miesięcznym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia leuproreliną pacjentka była w dobrym stanie ogólnym z utrzymującym się brakiem objawów ze strony AAM, co pozwoliło na powrót do codziennych obowiązków.

Wnioski: Autorzy publikacji wskazują na antagonistów GnRH jako **opcję w leczeniu kobiet z AAM**, zarówno w kontekście uzyskania odpowiedzi całkowitej jako terapia zastępująca leczenie operacyjne, jak również w zakresie odpowiedzi częściowej jako leczenie wspomagające w leczeniu operacyjnym, służące zmniejszeniu śmiertelności związanej z zabiegiem. Pacjenci poddani leczeniu antagonistami GnRH wymagają długoterminowej obserwacji po zakończeniu leczenia niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii w celu monitorowania ewentualnych nawrotów.

Shinohara 2004

Streszczenie opisu przypadku: Publikację poświęcono opisowi przypadku 34-letniej kobiety z nawrotową postacią AAM, u której galaretowaty guz zlokalizowany na kroczu osiągnął wielkość 50 x 49 x 19 cm i wagę 28 kg. Chora została wcześniej poddana kompleksowej resekcji guza, połączonej z całkowitym wytrzewieniem miednicy z jednoczesnym poszerzeniem dróg moczowych i odbytu. Z powodu histologicznego potwierdzenia przeniknięcia komórek nowotworowych poza granicę operacyjnego leczenia w obrębie krocza, zdecydowano o wdrożeniu dodatkowego leczenia farmakologicznego agonistą GnRH. Pacjentka otrzymywała leuproreliną w dawce 3,75 mg raz na miesiąc przez 12 miesięcy w celu uniknięcia nawrotu choroby. Nawrót choroby wystąpił dopiero 3 miesiące po zaprzestaniu terapii adjuwantową terapią hormonalną LPR. Tomografia komputerowa ujawniła zmiany przerzutowe do okolicy przedkrzyżowej. Wdrożono ponowne leczenie leuproreliną, po czym po kolejnych 3 miesiącach od ponownego wdrożenia leczenia tomografia komputerowa ujawniła całkowity zanik zmian nawrotowych. Po przebyciu dodatkowej terapii agonistą GnRH pacjentka pozostawała w stanie wolnym od choroby nowotworowej.

Wnioski: Kompleksowa resekcja guza powinna pozostać standardem leczenia wśród pacjentów z agresywnym AAM. Niemniej jednak, leczenie hormonalne z wykorzystaniem agonistów GnRH może być wykorzystywane w leczeniu małych, pierwotnych zmian nowotworowych jako element terapii adjuwantowej nowotworów szcztątkowych.

Wg autorów publikacji istnieją dowody na fakt posiadania przez AAM receptorów estrogenowych i progesteronowych, sugerujących że ten typ nowotworu jest wrażliwy na terapię hormonalną, co dodatkowo potwierdzono przedmiotowym opisem przypadku. Niemniej jednak długość oraz optymalny schemat leczenia agonistą GnRH pozostają nieznane. Autorzy publikacji Shinohara 2004 przytaczają opinię, że leczenie agonistami GnRH może powodować działania niepożądane w postaci osteoporozy lub depresji, nawet wśród młodych kobiet. Wyniki pacjentki świadczą o możliwości okresowego stosowania leków z grupy GnRH wśród chorych, u których istnieje konieczność wdrożenia leczenia adjuwantowego. Kolejne badania powinny ustalić optymalny schemat dawkowania antagonistów GnRH w leczeniu zaawansowanej lub nawrotowej postaci agresywnego naczyniakośluzaka.

Gay 2013

Streszczenie opisu przypadku: Publikacja zawiera opis przypadku 36-letniej kobiety, u której zdiagnozowano agresywnego naczyniakośluzaka, zlokalizowanego w przegrodzie odbytniczo-pochwowej, który wystąpił jako nawrót atypowego mięśniaka gładkiego, poddanego resekcji 5 lat wcześniej. Nawrotowy guz również został operacyjnie usunięty, a badanie histologiczne wykazało ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych przez komórki nowotworu. Półtora roku później nastąpił kolejny nawrót choroby. W obliczu hormonowrażliwego charakteru nowotworu, chcąc uniknąć kolejnej interwencji chirurgicznej, zdecydowano się na wdrożenie leczenia hormonalnego leuproreliną (preparat Enantone; lek zarejestrowany jest w dwóch dawkach – 3,75 mg oraz 11,25 mg; w publikacji nie podano zastosowanej u pacjentki dawki leku). Po 6 miesiącach leczenia zmiana nowotworowa zanikła, pozostawiając jedynie zwłóknienie widoczne na obrazie MRI. Pacjentka kontynuowała leczenie przez kolejne 1,5 roku, by przerwać je ze względu na słabo tolerowane działania niepożądane (objawy menopauzy w postaci napadów gorąca, nocnych potów, zaburzeń nastroju). Nawrót choroby nastąpił 6 miesięcy po zawieszeniu terapii. Po ponownym wdrożeniu terapii leuproreliną zmiana zanikła. Stan pacjentki ustabilizował się, nie stwierdzono również odległych przerzutów.

Wnioski: Dokładna diagnoza typu histologicznego guza oraz określenie faktu jego hormonowrażliwości pozwala na wdrożenie terapii farmakologicznej, przez co można uniknąć okaleczającego leczenia operacyjnego wśród młodych kobiet (amputacja narządów podbrzusza i krocza). Autorzy przywołują również inne dowody naukowe, świadczące o skuteczności leczenia agonistami GnRH w przypadkach AAM. Opisany przypadek świadczy o silnej wrażliwości guza na leczenie hormonalne, które przyczyniło się do zmniejszenia powierzchni tego nowotworu; po zaprzestaniu leczenia wystąpił szybki nawrót.

6.3. Bezpieczeństwo**Bezpieczeństwo na podstawie opisów przypadków****Poirier 2003**

Nie opisano działań niepożądanych związanych z leczeniem substancją czynną leuprorelina.

Shinohara 2004

Nie opisano działań niepożądanych związanych z leczeniem substancją czynną leuprorelina. Autorzy odwołują się do innych publikacji, wskazujących na potencjalną możliwość występowania osteoporozy i depresji jako konsekwencji długookresowego stosowania agonistów GnRH.

Gay 2013

1,5-roczone stosowanie leuproreliny u pacjentki z AAM skutkowało koniecznością przerwania terapii, ze względu na uciążliwość działań niepożądanych. Zaobserwowano objawy menopauzy w postaci napadów gorąca, nocnych potów oraz zaburzeń nastroju. Mimo tego, po 6 miesiącach braku leczenia leuproreliną i wystąpieniu nawrotu, ponownie rozpoczęto terapię, przez co stan zdrowia pacjentki ustabilizował się. Leczenie będzie kontynuowane do czasu przebycia fizjologicznej menopauzy, z uwzględnieniem monitorowania i terapii zapobiegającej osteoporozie.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Lucrin Depot w poniższej tabeli wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu ocenianego produktu lub innych produktów leczniczych zawierających octan leuproreliny. Należy podkreślić, że octan leuproreliny stosowany jest w kilku wskazaniach, dlatego też istnieje wiele populacji pacjentów stosujących tę substancję. W związku z tym, niektórych z wymienionych niżej działań niepożądanych nie stwierdza się u wszystkich pacjentów, a dla większości z nich nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Tabela 10. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktów leczniczych zawierających octan leuproreliny

Układ/narząd	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	Wole, krwotok do przysadki ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie, cukrzyca, zwiększone łaknienie, hipoglikemia, hiperlipidemia (całkowity cholesterol, cholesterol LDL, triglicerydy), hiperfosfatemia, hipoproteinemia
Zaburzenia psychiczne	Depresja, nagle zmiany nastroju, nerwowość, bezsenność, zaburzenia snu, niepokój, urojenia, zwiększenie libido, myśli samobójcze, próby samobójstwa ³
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, niedoczulica, letarg, neurogenna choroba mięśni, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, przejściowy atak niedokrwienny, omdlenie, utrata świadomości, zaburzenia smaku, udar mózgu, porażenie, ból głowy, drgawki
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, niedowidzenie, niewyraźne widzenie, suchość oczu, zaburzenie oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, tachykardia, nagły zgon sercowy
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żyły, zakrzepica, żylak, obrzęk limfatyczny, niedokrwienie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność, krwawienie z nosa, krwioplucie, szmer tarcia opłucnej, zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy, nacieczenie tkanki płucnej, zaburzenie oddechowe, obrzęk błony śluzowej zatok, zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, trudności w połykaniu, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenie żołądkowo-jelitowe, nudności, wrzód trawienny, polip odbytnicy, wymioty, powiększenie obwodu brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby, żółtaczką, ciężkie uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, suchość skóry, nieprawidłowy wzrost włosów, łysienie, zaburzenie pigmentacji, świąd, wysypka, zmiana skórna, pokrzywka, wybroczyny, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, artropatia, ból stawów, ból mięśni, zapalenie pochewki ścięgna, obrzęk okolicy kości skroniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Skurcz pęcherza moczowego, krwimocz, nietrzymanie moczu, częstomocz, niedrożność dróg moczowych, naglące parcie na mocz, zaburzenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obrzęk prącia, zaburzenie prącia, ból gruczołu krokowego, zmiany zanikowe jąder, ból jąder, zaburzenie jąder, ból piersi, tkliwość piersi, ginekomastia, krwotok z pochwy, zaburzenie miesiączkowania, krwotok z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, dreszcze, gorączka, ból, obrzęki, pragnienie, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, jałowy ropień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, guzek, stan zapalny, zwłóknienie narządów miednicy
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości we krwi, zmiany w zapisie EKG, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie lub zmniejszenie liczby białych krwinek, wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji, wydłużenie czasu protrombinowego, szmery serca
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamanie trzonów kręgow

¹ – Zgłaszano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej.

² – Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z tej grupy, informowano o bardzo rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego pacjentom z gruczolakiem przysadki.

³ – Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o myślach samobójczych i próbach samobójstwa.

Zgłaszano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej.

[Źródło: ChPL Lucrin Depot 3,75 mg]

Inne odnalezione informacje

W 2012 i 2013 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dokonała zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Lupron Depot 11,25 mg i Lupron Depot 3,75 mg (leuprorelina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

1) Działaniach niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu, ang. *postmarketing*):

- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: poważne polekowe uszkodzenie wątroby;
- zaburzenia układu oddechowego – choroby śródmiąższowe płuc.

2) Ostrzeżeniach i środkach ostrożności:

Raporty po wprowadzeniu leku do obrotu donoszą o występowaniu drgawek u pacjentów przyjmujących leuprorelinę. Wśród tych osób znalazły się takie u których wywiad wykazał: drgawki, padaczkę, chorobę naczyń mózgowych, anomalie bądź nowotwory układu nerwowego, przyjmowanie leków mogących wywołać drgawki (bupropion, SSRI). Drgawki wystąpiły również u pacjentów u których wywiad nie wykazał, żadnego z powyższych czynników.

[Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm291032.htm>]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim (prof. Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) „stosowanie leuproreliny u chorych z rozpoznaniem (...) nowotworu złośliwego tkanki łącznej i miękkiej brzucha (kod ICD-10: C49.4) lub miednicy (kod ICD-10: C49.5) jest uzasadniony jedynie w przypadku rzadko występującego pod nazwą naczyniakośluzaka agresywnego (*angiomyxoma aggressivum*). W pozostałych nowotworach tkanki łącznej i miękkiej wymieniony lek nie ma zastosowania.”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.11.2014 r. znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie (i jego załącznikach). Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Opracowanie dotyczy *jednej z substancji czynnych* wymienionych w załączniku do ww. pisma: **Lucrin Depot (leuprorelina), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, EAN: 5909990686117;** stosowanej we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów **ICD-10: C49.4 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) – wskazanie pozarejestacyjne.**

Problem zdrowotny

ICD-10: C49.4 – Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha

ICD-10: C49.5 – Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy

Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (mięśaki tkanek miękkich, MTM) w populacji występują rzadko (stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród ludzi), aczkolwiek są bezpośrednim zagrożeniem zdrowia. W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, większość występuje sporadycznie. Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo.

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.

Opis ocenianej technologii

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym). Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.

Alternatywne technologie medyczne

Brak świadczeń alternatywnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Podczas przeprowadzonego w AOTM przeglądu systematycznego nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowano natomiast trzy opisy przypadków, dotyczące zastosowania leuproreliny w leczeniu agresywnego naczyniakośluzaka zlokalizowanego w miednicy, który stanowi jedną z postaci histologicznych nowotworu tkanki miękkiej i łącznej – Poirier 2003, Shinohara 2004 oraz Gay 2013.

Poirier 2003: Autorzy publikacji wskazują na antagonistów GnRH jako **opcję w leczeniu kobiet z AAM**, zarówno w kontekście uzyskania odpowiedzi całkowitej jako terapia zastępująca leczenie operacyjne, jak również w zakresie odpowiedzi częściowej jako leczenie wspomagające w leczeniu operacyjnym, służące zmniejszeniu śmiertelności związanej z zabiegiem. Pacjenci poddani leczeniu antagonistami GnRH wymagają długoterminowej obserwacji po zakończeniu leczenia niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii w celu monitorowania ewentualnych nawrotów.

Shinohara 2004: Kompleksowa resekcja guza powinna pozostać standardem leczenia wśród pacjentów z agresywnym AAM. Niemniej jednak, **leczenie hormonalne z wykorzystaniem agonistów GnRH może być wykorzystywane w leczeniu małych, pierwotnych zmian nowotworowych jako element terapii adjuwantowej nowotworów szcztątkowych**. Wg autorów publikacji istnieją dowody na fakt posiadania przez AAM receptorów estrogenowych i progesteronowych, sugerujących że ten typ nowotworu jest wrażliwy na terapię hormonalną, co niezależnie potwierdzono przedmiotowym opisem przypadku.

Gay 2013: Dokładna diagnoza typu histologicznego guza oraz określenie faktu jego hormonowrażliwości pozwala na wdrożenie terapii farmakologicznej leuproreliną, przez co można uniknąć okaleczającego leczenia operacyjnego wśród młodych kobiet (amputacja narządów podbrzusza i krocza). Autorzy przywołują również inne dowody naukowe, świadczące o skuteczności leczenia agonistami GnRH w przypadkach AAM. Opisany przypadek świadczy o silnej wrażliwości guza na leczenie hormonalne, które przyczyniło się do zmniejszenia powierzchni nowotworu.

Bezpieczeństwo

W ChPL Lucrin Depot 3,75 mg wskazano bardzo zróżnicowane zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych i działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu różniące się w zależności od wskazania. W związku z tym, że substancja jest stosowana w różnych wskazaniach istnieje wiele populacji pacjentów stosujących leuprorelinę, dlatego wymienianych działań niepożądanych nie stwierdza się u wszystkich pacjentów, a dla większości z nich nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W badaniach klinicznych do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych bardzo często należały: rozszerzenie naczyń krwionośnych, uderzenia gorąca, zwiększenie aktywności dehydrogenazy

mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała, chwiejność emocjonalna, zmniejszenie libido, bezsenność, depresja, nerwowość/niepokój, zawroty głowy, ból głowy, nudności, trądzik, zapalenie pochwy.

Poirier 2003

Nie opisano działań niepożądanych związanych z leczeniem substancją czynną leuprorelina.

Shinohara 2004

Nie opisano działań niepożądanych związanych z leczeniem substancją czynną leuprorelina. Autorzy odwołują się do innych publikacji, wskazujących na potencjalną możliwość występowania osteoporozy i depresji jako konsekwencji długookresowego stosowania agonistów GnRH.

Gay 2013

1,5-letnie stosowanie leuproreliny u pacjentki z AAM skutkowało koniecznością przerwania terapii, ze względu na uciążliwość działań niepożądanych. Zaobserwowano objawy menopauzy w postaci napadów gorąca, nocnych potów oraz zaburzeń nastroju. Mimo tego, po 6 miesiącach braku leczenia leuproreliną i wystąpieniu nawrotu, ponownie rozpoczęto terapię, przez co stan zdrowia pacjentki ustabilizował się. Leczenie planowano kontynuować do czasu przebycia fizjologicznej menopauzy, z uwzględnieniem monitorowania i terapii zapobiegającej osteoporozie.

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono danych.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Obecnie produkt leczniczy Lucrin Depot 3,75 mg jest objęty refundacją w aptece na receptę w leczeniu raka prostaty (ryczałt) i w ramach programu lekowego „Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10 E 22.8)” (bezpłatnie). Posiada również refundowane wskazanie pozarejestrycyjne: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia pismem z dnia 3 grudnia 2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC, w latach 2012 – 2014 (okres od stycznia do października) leuprorelina sfinansowana została w leczeniu dwóch pacjentów z ocenianymi rozpoznaniem. Spośród nich jeden przypadek obejmował leczenie nowotworu tkanki łącznej lub tkanki miękkiej brzucha (ICD-10: C49.4), co obciążało budżet płatnika kwotą 937,44 PLN, natomiast drugi przypadek związany był z leczeniem nowotworu tkanki łącznej lub tkanki miękkiej zlokalizowanego w miednicy (ICD-10: C49.5), co wiązało się z kosztem 788,07 PLN.

8. Piśmiennictwo

ChPL Lucrin Depot 3,75 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucrin Depot 3,75 mg http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-05-02_lucrin_depot_3.75_chpl.pdf
CMKP 2011	Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
ESMO 2014	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Soft-Tissue-and-Visceral-Sarcomas
Gay 2013	Gay F, Champigneulle J, Tortuyaux J.M et al., Aggressive angiomyxoma, Diagnostic and Interventional Imaging (2013) 94, 657-661
ICD-O 2007	Wojciechowska U, Kościańska B, Nowaczyk M. (red.) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii Trzecia edycja. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007.
Mathieson 2007	Mathieson A, Chandrakanth S, Yousef G, Wadden P, Sala E, Wirtzfeld D. Aggressive angiomyxoma of the pelvis: a case report. Can J Surg. Jun 2007; 50(3): 228–229.
NCCN 2014	Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2014 http://www.jnccn.org/content/12/4/473.full
NICE 2006	Improving Outcomes for People with Sarcoma http://www.nice.org.uk/guidance/csgsarcoma/evidence/improving-outcomes-for-people-with-sarcoma-the-manual2
Poirier 2003	Poirier M, Fraser R, Meterissian S, Unusual abdominal and Pelvic tumors, Case 1: Aggressive angiomyxoma of the pelvis: response to luteinizing hormone releasing hormone agonist, Journal of Clinical Oncology, vol. 21, no 18 (September 15), 2003: pp 3535-3541
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.
PUO 2014	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Aktualizacja na dzień 28.10.2014 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20kanek%20miekkich_inter_net_2014.pdf
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.
Shinohara 2004	Shinohara N, Nonomura K, Ishikawa S et al., Medical management of recurrent aggressive angiomyxoma with gonadotropin-releasing hormone agonist, International Journal of Urology (2004) 11, 432-435
Szadowska 2013	Szadowska A. et al., Rozdz. 46. Nowotwory tkanek miękkich w Onkologia, Podręcznik dla lekarzy i studentów, pod red. Radziszława Kordka. Gdańsk 2013.
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

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (via PubMed) – 29.11.2014 r.

Lp.	Zapytanie	Wynik
#13	(#8) AND #12	21
#12	(#10) OR #11	3016
#11	(((((("TAP 144") OR "TAP-144") OR "TAP144") OR "A-43818") OR "A43818") OR "A 43818"))	2932
#10	((leuprorelinum) OR leuprorelina) OR leuprorelin) OR leuprolide) OR "lucrin depot"	3012
#9	leuprolide[MeSH Terms]	2534
#8	((#3) OR #5) OR #7"	30252
#7	(#6) AND #4	3206
#6	(sarcoma) OR sarcoma[MeSH Terms]	147413

#5	(#1) AND #4"	17818
#4	((pelvis[MeSH Terms]) OR pelvis[Title/Abstract]) OR abdomen[MeSH Terms] OR abdomen[Title/Abstract]"	159259
#3	(#1) AND #2	10259
#2	soft tissue"[Title/Abstract]) OR "connective tissue"[Title/Abstract]	120442
#1	neoplasm[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]	1403766

Tabela 12. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie the Cochrane Library – 29.11.2014 r.

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	neoplasm	48478
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	52834
#3	cancer	82581
#4	carcinoma	20400
#5	#1 or #2 or #3 or #4	97711
#6	"soft tissue"	3383
#7	"connective tissue"	1130
#8	"soft and connective tissue"	0
#9	#6 or #7 or #8	4391
#10	#5 and #9	923
#11	sarcoma	1237
#12	MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees	649
#13	#11 or #12	1396
#14	abdomen	3370
#15	pelvis	1842
#16	MeSH descriptor: [Abdomen] explode all trees	2548
#17	MeSH descriptor: [Pelvis] explode all trees	689
#18	#14 or #15 or #16 or #17	6042
#19	#5 and #18	1381
#20	#13 and #18	45
#21	#19 or #20	1383
#22	#10 or #21	2241
#23	leuprorelin	219
#24	leuprorelinum	0
#25	leuproreline	8
#26	leuprolide	685
#27	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	468
#28	"TAP144"	1
#29	"TAP 144"	12
#30	"TAP-144"	12
#31	"A-43818"	2
#32	"A43818"	1
#33	"A 43818"	2
#34	"lucrin depot"	1
#35	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	786
#36	#22 and #35	20

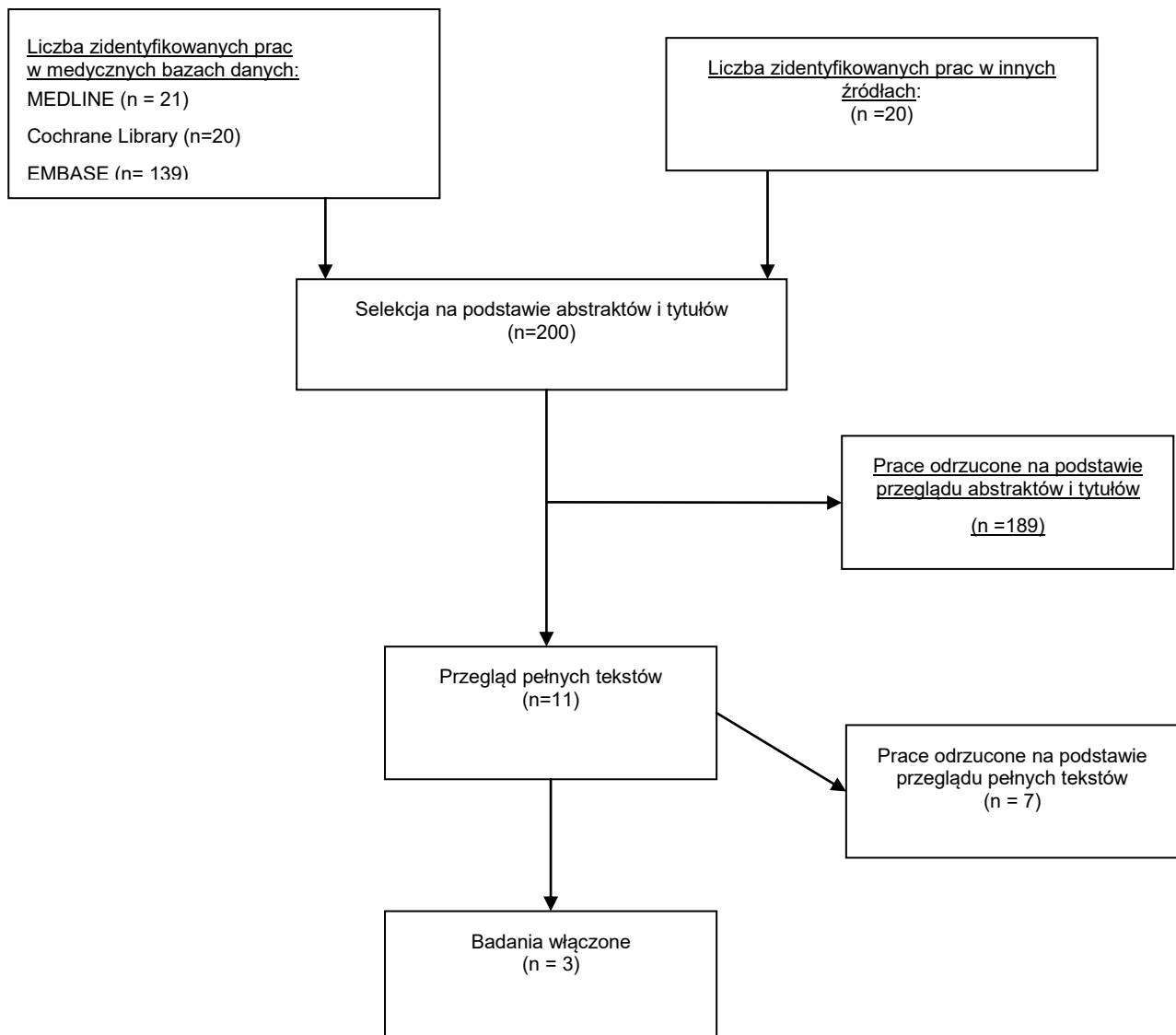
Tabela 13. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid) – 29.11.2014 r.

Lp.	Zapytanie	Wynik
-----	-----------	-------

#1	neoplasm.ti,ab,kw.	60334
#2	carcinoma.ti,ab,kw.	461882
#3	cancer.ti,ab,kw.	1311278
#4	exp neoplasm/	2615052
#5	1 or 2 or 3 or 4	2837580
#6	"soft tissue".ti,ab,kw.	80855
#7	"connective tissue".ti,ab,kw.	41730
#8	6 or 7	121511
#9	5 and 8	37890
#10	sarcoma.ti,ab,kw.	52186
#11	sarcoma.ti,ab,kw.	104756
#12	10 or 11	117855
#13	9 or 12	140566
#14	exp abdomen/	92794
#15	exp pelvis/	36097
#16	abdomen.ti,ab,kw.	48705
#17	pelvis.ti,ab,kw.	33360
#18	14 or 15 or 16 or 17	171928
#19	5 and 18	54321
#20	12 and 18	4372
#21	19 or 20	54341
#22	9 or 21	89921
#23	leuprorelinum.ti,ab,kw.	1
#24	leuproreline.ti,ab,kw.	20
#25	leuprorelin.ti,ab,kw.	519
#26	leuprolide.ti,ab,kw.	2086
#27	exp leuprorelin/	8627
#28	"tap144".ti,ab,kw.	0
#29	"TAP 144".ti,ab,kw.	48
#30	"TAP-144".ti,ab,kw.	48
#31	"A-43818".ti,ab,kw.	0
#32	"A43818".ti,ab,kw.	0
#33	"A 43818".ti,ab,kw.	0
#34	"lucrin depot".ti,ab,kw.	5
#35	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	8791
#36	22 and 35	139

9.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.



9.3. Leki aktualnie finansowane w ocenianych wskazaniach

Tabela 14. Leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii standardowej we wskazaniach C49.4, C49.6 [źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24.10.2014 r.]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne	0
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, 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
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	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	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 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 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, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14	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	Epirubicin - Ebewe,	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	bezpłatne	0

hydrochloridum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg								
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 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
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	Camppto, 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	Camppto, 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	Camppto, 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

	mg/ml								
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
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 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, 140 mg	5 kaps.	5909991034351	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
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	5 kaps.	5909990672158	1080.0, Temozolomidum	218,16	229,07	147,19	bezpłatne	0

	mg								
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, 250 mg	5 szt.	5909990805198	1080.0, Temozolomidum	1215	1275,75	1275,75	bezpłatne	0
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,	5 kaps.	5909991061289	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0

	kaps. twarde, 140 mg								
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	3674,16	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	1 fiol.a 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	453,15	bezpłatne	0

	do infuzji, 4 mg								
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 do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol. a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1593	1672,65	1672,65	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	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	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	10 fiol.s.subs.	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	bezpłatne	0

	sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	(+ rozp.)							
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
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
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	1564,92	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