



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Caelyx (doksorubicyna liposomalna)

we wskazaniu:

rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu
(ICD10: C76.7)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.19.2018

Data ukończenia: 11 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (**Janssen Cilag International NV**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (**Janssen Cilag International NV**) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (**Janssen Cilag International NV**).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Gy	Grej (jednostka dawki pochłoniętej, ang. <i>gray</i>)
HNPCC	Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KS	Mięsak Kaposiego (ang. <i>Kaposi's sarcoma</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017r., poz. 2211)
MPS	Układ fagocytów jednojądrzastych (ang. <i>mononuclear phagocyte system</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MMR	Gen naprawiający niedopasowania (ang. <i>mismatch repair gene</i>)
MUGA	Angiografia metodą wielobramkową (ang. <i>multiple gated angiography</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update report</i>)
PO	Poziom odpłatności
RT	Radioterapia
RNA	Kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
UZB	Urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World's Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

Spis treści

Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
6.3 Wyniki	14
6.3.1.Badania pierwotne	14
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	14
6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna technologii alternatywnej	14
7. Bezpieczeństwo stosowania	15
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	24
12. Piśmiennictwo	27
13. Załączniki.....	28
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28
13.2. Diagram selekcji badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

18.06.2018 r., znak pisma: PLD.46434.2923.2018.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Caelyx, doksorubicyna liposomalna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 2 mg/ml**

Wnioskowane wskazanie: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Koszt jednego opakowania: ██████████

Koszt wnioskowanej terapii: ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Caelyx we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacją przekazaną przez panią dr hab. n. med. Renatę Zauchę (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), która przygotowała opinię do wniosku dotyczącego powyższego produktu leczniczego, zastosowanie produktu leczniczego Caelyx będzie stanowiło terapię ostatniej szansy. Lek miałby być stosowany w rozpoznaniu rak komórek łojowych powieki dolnej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i klatki piersiowej (w zleceniu MZ nazwa wskazania brzmi: „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu”) po zabiegu chirurgicznym, radioterapii oraz chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie, rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane wskazanie leku byłoby zastosowaniem *off-label*).

Problem zdrowotny

Rak z komórek gruczołu łojowego to rzadki i potencjalnie złośliwy nowotwór skóry. Może powstać z dowolnego gruczołu łojowego, jednak najczęściej obejmuje okolice głowy i szyi, zwłaszcza oka. Obraz kliniczny może być niespecyficzny, do ustalenia diagnozy konieczna jest biopsja w celu odróżnienia go od łagodnych nowotworów z gruczołów łojowych oraz raka podstawnokomórkowego. Wczesna terapia jest istotna, biorąc pod uwagę duży potencjał guza do rozprzestrzeniania się lokalnymi węzłami chłonnymi. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje chirurgię, w tym mikrograficzną chirurgię Mohsa z całkowitą oceną marginesów chirurgicznych, cechującą się niskim odsetkiem nawrotów. Zaawansowane przypadki mogą być leczone radioterapią, chemioterapią, terapią złożoną lub wytrzewieniem gałki ocznej.

Technologie alternatywne

Zlecenie MZ dotyczy wskazania rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu i zgodnie z załącznikiem do zlecenia wnioskowana terapia byłaby przeprowadzona po 4 schematach chemioterapii.

Odnalezione wytyczne dot. leczenia raka z gruczołów łojowych powieki górnej (brak odniesienia do stadium rozsiewu) wskazują, że zalecaną terapią I rzutu jest zabieg chirurgiczny, a w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego lub braku zgody pacjenta na zabieg, stosuje się radioterapię. W ramach terapii wspomagającej można zastosować krioterapię.

Dane literaturowe na temat stosowania farmakoterapii w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (bez wskazania na stadium rozsiewu) są ograniczone do opisów pojedynczych przypadków. Zastosowanie chemioterapii w odnalezionych badaniach odnosi się do pacjentów w stanie mniej zaawansowanym niż pacjentów objętych ocenianym wskazaniem. Z odnalezionych danych wynika, że stosowane bywają schematy chemioterapeutyczne właściwe dla terapii nowotworów głowy i szyi – 5-fluorouracyl i cisplatyna/karboplatyna oraz miejscowo mitomycyna C.

W odnalezionej serii 60 przypadków raka gruczołu łojowego powieki, podano informację o wynikach zdrowotnych 5 pacjentów z klinicznie potwierdzonymi przerzutami do węzłów regionalnych (Shields 2004). Terapią zastosowaną w wyniku zdiagnozowania przerzutów regionalnych była radioterapia (3 przypadki) lub resekcja węzła chłonnego (1 przypadek). U jednego pacjenta nie wskazano metody leczenia. Zgon nastąpił w 4 przypadkach w okresie od 15 do 47 mies. po rozpoczęciu obserwacji w stanie przerzutów regionalnych, w tym w 3 z powodu rozległych przerzutów (u 2 pacjentów wiadomo, że były to przerzuty odległe – płuca/wątroba). Nie opisano postępowania w momencie wystąpienia rozległych lub odległych przerzutów.

Zarówno ze względu na charakter zlecenia Ministerstwa Zdrowia (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) jak i stan pacjenta (stadium rozsiewu) przyjęto, że wyczerpano lub istnieją przeciwwskazania do metod leczenia wymienianych przez wytyczne. Nie odnaleziono danych literaturowych, które wskazywałyby standard postępowania w ocenianym wskazaniu.

W związku z powyższym jako alternatywną metodę leczenia dla doksorubicyny liposomalnej obrano BSC (ang. best supportive care) – leczenie objawowe.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na fakt, że w wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano publikacji zawierających opis zastosowania doksorubicyny liposomalnej w populacji pacjentów z rakiem z komórek gruczołu łojowego powieki, ocena skuteczności wnioskowanej technologii w tej populacji nie jest możliwa.

W wyniku rozszerzenia przeglądu o publikacje omawiające inną niż wnioskowana postać farmaceutyczną doksorubicyny zidentyfikowano 5 opisów przypadków zastosowania doksorubicyny w raku gruczołu łojowego powieki. Żaden z opisów uniemożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia. Trzech pacjentów (Tenzel 1977, Koyama 1994 i Jung 2013) znajdowało się w stanie zbliżonym do ocenianego wskazania – rak gruczołu łojowego powieki w stadium rozsiewu. Z uwagi na datę rejestracji ocenianej interwencji (1996 r.), nieprawdopodobne wydaje się, żeby pacjenci opisani w publikacjach Tenzel 1977 (brak pełnego tekstu) i Koyama 1994 (wersja pełnotekstowa w języku japońskim) mogli być leczeni pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Dotyczy to również przypadku Paschal 1985, którego nie odnaleziono w formie pełnotekstowej (brak także dostępu do abstraktu). Natomiast w publikacjach Jung 2013 i Misra 2013 nie wskazano postaci leku, a opis przypadków nie zawiera wyników leczenia.

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak publikacji opisujących zastosowanie doksorubicyny liposomalnej w populacji chorych z rakiem z komórek gruczołu łojowego powieki, nie ma możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w omawianej populacji.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Caelyx wskazuje, że do bardzo często występujących działań niepożądanych doksorubicyny liposomalnej należą: zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenia dłoni i podeszw stóp, bóle i owrzodzenie ust lub gardła, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

Należy mieć na uwadze, że działania niepożądane wymienione w ChPL Caelyx odnoszą się do wskazań zarejestrowanych, tymczasem wnioskowane wskazanie rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane zastosowanie leku byłoby zastosowaniem *off-label*).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany koszt hurtowy brutto dla płatnika publicznego związany z refundacją 1 cyklu leczenia (4 fiołki leku) produktem leczniczym Caelyx wynosi [REDACTED].

Oszacowana cena hurtowa brutto 1 opakowania 10 ml produktu leczniczego Caelyx wynosi [REDACTED] zł, cena hurtowa brutto 3-miesięcznej terapii (4 cykle) wynosi [REDACTED] zł.

Uwagi dodatkowe

Ekspert, od którego Agencja otrzymała opinię w przedmiotowej sprawie zaznaczył, że wskazanie podane w zleceniu MZ w którym lek Caelyx mógłby być zastosowany „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu” dotyczy pojedynczych przypadków, a rokowanie pacjentów jest niepomyślne. Oceniane zastosowanie leku jest wskazaniem pozarejestracyjnym, i leczenie przy jego użyciu „(...) będzie miało charakter eksperymentu medycznego”.

W pytaniu o objawy i konsekwencje choroby prof. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki wskazał „Choroba atakuje powieki imitując najczęściej gradówki powieki górnej, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oka. W diagnostyce różnicowej bierzemy pod uwagę przede wszystkim przewlekłe zapalenie gruczołów Meiboma, pemfigoid bliznowaciejący lub raka podstawokomórkowego skóry powiek. Ze względu na rzadkość jednostki chorobowej przez okres 20 lat w Klinice Okulistycznej WIM leczonych z takim rozpoznaniem było tylko 2 pacjentów. W obu przypadkach pacjenci wymagali kilku zabiegów operacyjnych, które w konsekwencji skończyły się utartą gałką i wypatroszeniem oczodołu. Na szczęście nie doszło do nawrotu choroby i wystąpienia przerzutów. Natomiast uogólnienie procesu nowotworowego prowadzi, w zależności od zajętego organu, do jego niewydolności i w rezultacie zgonu pacjenta”. Profesor wskazuje, że u około 20-30% pacjentów dochodzi do rozsiewu choroby pomimo zastosowanego leczenia. Przerzuty odległe najczęściej dotyczą płuc i wątroby. W przypadku rozsiewu rokowanie pacjentów jest złe.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Caelyx, doksorubicyna liposomalna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 2 mg/ml**

we wskazaniu: **rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7)**, w ramach **ratunkowego dostępu do technologii lekowych**.

Wnioskowane wskazanie, rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane wskazanie leku byłoby zastosowaniem *off-label*).

Zgodnie z informacją przekazaną przez panią dr hab. n. med. Renatę Zauchę (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), która przygotowała opinię do wniosku dotyczącego powyższego produktu leczniczego, zastosowanie produktu leczniczego Caelyx będzie stanowiło terapię ostatniej szansy. Lek miałby być stosowany w rozpoznaniu rak komórek łojowych powieki dolnej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i klatki piersiowej (w zleceniu MZ nazwa wskazania brzmi: „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu”) po zabiegu chirurgicznym, radioterapii oraz chemioterapii.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu łojowego (łac. *sebaceous carcinoma*) to rzadki, wysoce złośliwy nowotwór. Może pojawić się w każdej części ciała, w której występują gruczoły łojowe, jednak najczęściej dotyczy głowy i szyi, a zwłaszcza okolicy oczu. Jest to guz o wysokim stopniu złośliwości, ale powolnym wzroście. Rak gruczołu łojowego powieki często mylony jest ze zmianami zapalnymi, takimi jak gradówka czy zapalenie spojówek. Skutkuje to opóźnioną diagnozą oraz słabszymi rokowaniami.

Źródło: Niżankowska 2007, <https://www.uptodate.com/contents/sebaceous-carcinoma#H81299100> [data dostępu: 21.06.2018 r.]

Etiologia i patogeneza

Najczęściej wywodzi się z komórek gruczołów łojowych Meiboma w górnej powiece, ale również z przyrzesowych gruczołów łojowych Zeisa.

Rak gruczołu łojowego oka może być związany z zespołem Muir-Torre'a (odmianą dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością – HNPCC – ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) lub może występować sporadycznie (na skutek spontanicznej, tj. nieodziedziczonej mutacji genowej).

Patogeneza molekularna nie jest do końca znana. Przypuszcza się, że w przypadku występowania zespołu Muir-Torre'a wiąże się ona z utratą ekspresji genu naprawiającego niedopasowania (MMR, ang. *mismatch repair gene*) oraz niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*), natomiast sporadyczne nowotwory gruczołu łojowego nie wykazują niestabilności mikrosatelitarnej ani utraty ekspresji genu MMR. Wykazują natomiast mutację genu p53 co oznacza, że p53 może również mieć wpływ na początek i progresję nowotworu.

Do najważniejszych czynników rozwoju nowotworów skóry zalicza się: starszy wiek pacjenta, jasną karnację skóry, nadmierną ekspozycję na działanie promieniowania UV, palenie tytoniu, przebyte leczenie za pomocą promieniowania jonizującego, występowanie raka skóry w przeszłości, wrodzone lub nabyte upośledzenie odporności oraz narażenie na działanie związków arsenu.

Źródło: Niżankowska 2007, <https://podyplomie.pl/okulistyka/15767.niebarwnikowe-nowotwory-spojowki?page=4> [data dostępu: 20.06.2018r.], <https://www.uptodate.com/contents/sebaceous-carcinoma#H81299100> [data dostępu: 21.06.2018r.]

Epidemiologia

Rak gruczołu łojowego jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem skóry (po raku podstawnokomórkowym, kolczystokomórkowym oraz czerniaku). Należy on do rzadko występujących nowotworów skóry, wśród nowotworów powiek stanowi on 1,5-5%, a około 75% wszystkich przypadków raka gruczołu łojowego występuje w okolicy oczu. Szacowana częstość występowania choroby to około 1-2 pacjentów na 1 mln każdego roku. Najczęściej, nowotwór ten występuje po 40. roku życia, ale może się pojawić u osób młodszych. Szczytowa zapadalność przypada pomiędzy 60-79 rokiem życia. Zapadalność jest zależna od różnych czynników: jest ona wyższa u ludzi rasy żółtej niż u ludzi innych ras (od 28 do 60% przypadków), częściej występuje u kobiet i 2-3 razy częściej dotyczy powieki górnej niż w dolnej.

Odsetek pacjentów z rozpoznaną chorobą i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych wynosi 23%. Odsetek przerzutów systemowych wynosi ok. 14%.

Źródło: Kaliki 2015, Niżankowska 2007, Kaliki 2016, <https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobypowiekiukladulzowego/77752,zlosliwe-guzy-powiek> [data dostępu: 20.06.2018 r.], <https://www.uptodate.com/contents/sebaceous-carcinoma#H81299100> [data dostępu: 21.06.2018r.]

Objawy

Rak gruczołu łojowego powieki w większości przypadków prezentuje się jako bezbolesny, okrągły guzek, który najczęściej ulokowany jest na górnej powiece. W niektórych przypadkach, obrażenie może być rozognione i bolesne. Nowotwór ten często mylony jest z obrażeniami zapalnymi, takimi jak gradówka, co wiąże się z opóźnioną diagnozą. Drugim najczęściej występującym objawem jest rozproszone, jednostronne pogrubienie powieki, któremu towarzyszy reakcja zapalna, która symuluje zapalenie powiek i spojówek.

Rak gruczołu łojowego charakteryzuje się żółtawym zabarwieniem widocznym w obrębie guza, które jest wynikiem obecności złogów lipidowych w komórkach nowotworowych. Często zdarza się, że nowotwór ma charakter wieloogniskowy. W typowych przypadkach powoduje zatarcie się granic ujść gruczołów Meiboma, zniszczenie mieszków włosowych rzęs lub utratę rzęs. Nowotwór rozwija się w obrębie tarczki i postępuje

w kierunku naskórka. Czasami nowotwór wykazuje wzrost pagetoidalny, tzn. zajmuje spojówkę powiekową lub gałkową, co prowadzi do pojawienia się brodawkowych uniesień, czego rezultatem może być zajęcie rogówki.

Źródło: <https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobypowiekiukladulzowego/77752,zlosliwe-guzy-powiek> – [data dostępu: 20.06.2018 r.], <https://www.uptodate.com/contents/sebaceous-carcinoma#H81299100> – [data dostępu: 21.06.2018r.]

Leczenie

Leczenie polega na kompletnej resekcji guza. Postępowanie pierwszego wyboru to chirurgia mikrograficzna Mohsa. Może być ona stosowana w nowotworach okolic szyi oraz głowy, włączając nowotwory powiek. Całe postępowanie powinno być prowadzone we współpracy z onkologiem. Całe postępowanie powinno być prowadzone we współpracy z onkologiem. W przypadku, gdy resekcja nie jest możliwa, można zastosować zabieg kriodestrukcji lub radioterapię (RT). Rola radioterapii w leczeniu raka gruczołu łojowego jest niepewna, ponieważ tylko kilka małych badań raportowało użycie tej techniki jako postępowania pierwszego wyboru. Ogólna zasada stosowania RT jest taka sama, jak w przypadku innych nowotworów skóry. Dawka nie powinna przekraczać 66,6 Gy przy większych guzach. Krioterapia jest często stosowanym leczeniem wspomagającym po zabiegu chirurgicznym raka gruczołu łojowego powieki. Jednak terapia ta wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak erozja rogówki.

Źródło: Niżankowska 2007, <https://evecancer.com/eye-cancer/conditions/eyelid-tumors/sebaceous-carcinoma-eyelid/> [data dostępu: 20.06.2018 r.], <https://www.uptodate.com/contents/sebaceous-carcinoma#H81299100> [data dostępu: 21.06.2018r.]

Rokowanie

Rokowanie jest niepomyślne w długo rosnących guzach, przekraczających 10 mm średnicy. 5-letnie przeżycie w populacji amerykańskiej wynosi 78% (95% CI, 76-80%). Ogólna śmiertelność wynosi 22%. Pojawienie się przerzutów jest czynnikiem bardzo niekorzystnym rokowniczo.

Źródło: <https://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobypowiekiukladulzowego/77752,zlosliwe-guzy-powiek> [data dostępu: 20.06.2018], Niżankowska 2007, Tripathi 2016

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka á 2 mg/ml 1 fioł. 10 ml kod EAN: 5909990983018
Kod ATC	Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne), kod ATC: L01DB01
Substancja czynna	Pegylowana doksorubicyna liposomalna
Wnioskowane wskazanie	Rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10: C76.7)*
Dawkowanie**	50 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie przez 3 miesiące
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 cykle leczenia (3 miesiące)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Chlorowodorek doksorubicyny to cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany ze <i>Streptomyces peucetius var. caesius</i> . Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

* Zgodnie z informacją przekazaną przez panią dr hab. n. med. Renatę Zauchę (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej), która przygotowała opinię do wniosku dotyczącego powyższego produktu leczniczego, lek miałby być stosowany w rozpoznaniu rak komórek łojowych powieki dolnej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i klatki piersiowej po zabiegu chirurgicznym, radioterapii oraz chemioterapii.

**Wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (należy podawać tylko pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych). Nie wolno stosować go zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodorku doksorubicyny.

Źródło: ChPL Caelyx, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 czerwca 1996 Data przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Caelyx jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego; • w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem; • w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują; • w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. KS) w przebiegu AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>) u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych; • produkt Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu

Źródło: ChPL Caelyx

* Do obrotu dopuszczone są także Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 2 mg/ml: 1 fiol. 25 ml kod EAN: 5909990983032; 10 fiol. 10 ml kod EAN: 5909990983025; 10 fiol. 25 ml kod EAN: 5909990983049, http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 [data dostępu: 20.06.2018]

Wnioskowane wskazanie, rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10; C76.7), nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane zastosowanie leku byłoby zastosowaniem *off-label*).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X		
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość			

W opinii dr Jagielskiej wskazano, że „w związku z brakiem wskazań rejestracyjnych produkt leczniczy Caelyx nie powinien być przedmiotem refundacji jako że leczenie będzie miało charakter eksperymentu medycznego”.

Natomiast w opinii prof. Rękas, wśród chorych z przerzutami odległymi (wątroba, płuca) chemioterapia ogólnoustrojowa jest konieczna, a zastosowanie doksorubicyny liposomalnej może hamować proces nowotworowy.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki		Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed / po leczeniu	stan przed / po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	X	X	Nie wybrano odpowiedzi	Nie wybrano odpowiedzi
	Jakieś problemy z chodzeniem	-	-		
	Brak możliwości chodzenia	-	-		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	-	-		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X		
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	-	-		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	-	-		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	X	X		
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych	-	-		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	-		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	-	X		
	Krańcowy ból lub dyskomfort	X	-		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	-		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	-	X		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	-		

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Przedwczesny zgon	X	X	Nie wybrano odpowiedzi
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-	X	
Niezdolność do pracy	-	X	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	-	X	
Obniżenie jakości życia	-	X	

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących stosowania leku Caelyx we wskazaniu: rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu (ICD10 C76.7) przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestry badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

W związku z brakiem wyników wyszukiwania przy użyciu kwerendy odnoszącej się do technologii wnioskowanej (doksorubicyna liposomalna pegylowana), kwerenda użyta w strategii wyszukiwania została rozszerzona do doksorubicyny bez uwzględnienia postaci liposomalnej. W pierwszej kolejności użyto słów kluczowych odnoszących się do umiejscowienia nowotworu gruczołów łojowych na powiece. Z uwagi jednak na niewielką liczbę rekordów, zdecydowano o poszerzeniu wyszukiwania i zastosowaniu strategii niewskazującej miejsca

występowania zmian nowotworowych. Wyszukiwania przeprowadzono dnia 04.07.2018 r. W każdy etap selekcji informacji (najpierw na podstawie abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów) zaangażowanych było dwóch niezależnie pracujących analityków.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z rakiem gruczołu łojowego powieki górnej w stadium rozsiewu

Interwencja: doksorubicyna liposomalna pegylowana, 50 mg/m²

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolne

Typ badań: przeglądy systematyczne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania kliniczne nierandomizowane; badania kliniczne jednoramienne; badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności. W przypadku nieodnalezienia ww. typów badań, dopuszczono możliwość włączenia serii i opisów przypadków.

Inne: publikacje w postaci pełnych tekstów w języku angielskim i polskim.

W związku z brakiem badań odnoszących się do ocenianej interwencji, przeprowadzono przegląd niesystematyczny w zakresie stosowanych terapii u pacjentów ze wskazaniem określonym w zleceniu MZ. W celach poglądowych w rozdz. 6.3.1.1.1 Skuteczność kliniczna technologii alternatywnej przedstawiono informacje z 3 odnalezionych badań (Shields 2004, Shields 2002, Kaliki 2016).

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia.

Odnaleziono informacje o pięciu przypadkach pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki – Misra 2013, Jung 2013, Koyama 1994, Paschal 1985 i Tenzel 1977, u których zastosowano doksorubicynę.

Analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej Paschal 1985, jednak opisy przypadku, którego dotyczyła zidentyfikowano w czterech artykułach dotyczących raka gruczołu łojowego (Nelson 1995, Wilson 2001, Jung 2013, Kaliki 2016). Podobnie w przypadku Tenzel 1977 odnaleziono jedynie nawiązanie w publikacji Singh 2013, w którym wspomniano, że pacjent był w stadium przerzutów i zastosowano u niego schemat zawierający doksorubicynę. Pełnotekstowa publikacja Koyama 1994 dostępna jest natomiast jedynie w języku japońskim, z abstraktu wynika, że opis dotyczy pacjenta w stanie z przerzutami do płuc. W żadnym z ww. przypadków nie wskazano rodzaju stosowanej doksorubicyny. Z uwagi na fakt, że rejestracja leku Caelyx nastąpiła w 1995 r. w Stanach Zjednoczonych (pod nazwą Doxil) oraz w 1996 r. w EMA, tj. po dacie publikacji artykułów Koyama 1994, Paschal 1985 i Tenzel 1977 byli leczeni pegylowaną doksorubicyną liposomalną.

W przypadku Misra 2013 w opisie nie wskazano, żeby pacjentka znajdowała się w stadium rozsiały choroby. Ponadto, lek podawany był jako terapia adjuwantowa po wytrzewieniu oczodołu (usunięcie zawartości oczodołu) w schemacie razem z cisplatiną. W publikacji nie podano wyników leczenia.

W publikacji Jung 2013 opisano przypadek nawrotowego raka gruczołów łojowych (pierwotne ognisko: powieka dolna) z przerzutami. W leczeniu trzeciego nawrotu choroby zastosowano leczenie 5-fluorouracyłem z cisplatiną (8 cykli). W momencie progresji schemat ten zastąpiono monoterapią doksorubicyną, która jednak została przerwana po dwóch cyklach z powodu odmowy dalszego leczenia przez pacjenta, związanej z pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia. Po odstawieniu doksorubicyny, pacjent otrzymywał leczenie wspomagające. Obserwacja opisana w publikacji Jung 2013 zakończyła się 15 mies. po rozpoczęciu chemioterapii. W związku z tym, że celem badania była ocena skuteczności stosowania leczenia 5-fluorouracyłem z cisplatiną, brak jest wyników dotyczących zastosowania doksorubicyny w monoterapii.

W ramach przeglądu baz *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania doksorubicyny liposomalnej (pegylowanej lub niepegylowanej) w leczeniu raka gruczołu łojowego powieki górnej w stadium rozsiewu.

6.3 Wyniki

6.3.1. Badania pierwotne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia, w związku z tym ocena skuteczności pegylowanej doksorubicyny liposomalnej wśród pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki górnej nie była możliwa.

6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna technologii alternatywnej

Z uwagi na brak wytycznych klinicznych w zakresie terapii raka gruczołu łojowego powieki górnej w stadium rozsiewu oraz dane naukowe wskazujące na brak ustalonego postępowania w przypadku pacjentów z ww. wskazaniem, analitycy Agencji za technologię alternatywną uznali najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*). Nie odnaleziono jednak dowodów naukowych oceniających zastosowanie BSC w analizowanym wskazaniu, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu danych odnośnie rokowania pacjentów w stanie zbliżonym do ocenianego.

W publikacji Shields 2004, opisano serię przypadków, obejmującą 60 włączanych kolejno pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki. Nie przedstawiono szczegółowego postępowania u pojedynczych pacjentów, które zależało od wcześniejszej terapii i wyników histopatologicznych, stanu klinicznego, wyników biopsji (ang. *map biopsy*). Biopsję wycinającą wykonano u 49 pacjentów (81%). W 41 przypadkach zastosowano następnie krioterapię. Klinicznie potwierdzone przerzuty stwierdzono u 5 osób (8%) (brak informacji, czy u wszystkich pacjentów przeprowadzono uprzednio biopsję wycinającą i krioterapię – przypis analityków):

- Pacjent 1 - przerzuty regionalne (do węzłów przyusznych) wystąpiły po 42 mies. od lokalnej resekcji guza. Jako leczenie zastosowano radioterapię, jednak zgon nastąpił po 39 mies., gdy pacjent znajdował się w stanie rozległych przerzutów.
- Pacjent 2 - w momencie wystąpienia przerzutów do węzłów podżuchwowych po 24 mies. (prawdopodobnie od pierwotnej resekcji – przypis analityków) przeprowadzono resekcję węzłów chłonnych. Zgon w wyniku przerzutów do wątroby nastąpił po 29 mies.
- Pacjent 3 - przerzuty do węzłów szyjnych wystąpiły po 17 mies. Po zastosowaniu radioterapii, w okresie 48 mies. obserwacji nie odnotowano zgonu.
- Pacjent 4 - obserwację rozpoczęto w momencie rozległych przerzutów do węzłów przyusznych. Zgon nastąpił po 15 mies. z powodu rozległych przerzutów.
- Pacjent 5 - przerzuty do węzłów przyusznych zaobserwowano po 17 mies. od pierwotnej resekcji, zastosowano radioterapię, jednak zgon nastąpił 47 mies. później z powodu niewydolności serca. Pacjent nie wykazywał objawów odległych przerzutów.

Odnaleziono również informacje o miejscowym stosowaniu mitomycyny C. W publikacji Shields 2002 opisano serię czterech przypadków zastosowania 0,04% mitomycyny C wśród pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki i pagetoidalnym naciekiem spojówki. W 3 przypadkach w okresie 12 mies. obserwacji nie odnotowano nawrotu po zastosowaniu średnio 4 cykli leczenia (1 cykl = tydzień terapii + tydzień przerwy). W dwóch przypadkach potwierdzono ustąpienie nacieku do spojówki. U jednego pacjenta wystąpiła nietolerancja leczenia, w wyniku której zaprzestano terapii i nastąpiła progresja choroby. Możliwość zastosowania mitomycyny C w przypadku pagetoidalnego nacieku spojówki wymienia również praca pogładowa Ling 2013 wskazana przez American Academy of Ophthalmology. Należy jednak podkreślić, że oceniane wskazanie obejmuje pacjentów z przerzutami odległymi, czyli w stanie bardziej zaawansowanym niż opisany powyżej.

Zidentyfikowano również przegląd niesystematyczny Kaliki 2016 (opis 5 badań, 4 dot. opisu pojedynczych przypadków, w 1 badaniu opisano 10 przypadków) zawierający przegląd stosowanych neoadjuwantowo schematów terapeutycznych w raku z gruczołu łojowego powieki, opisanych w literaturze w postaci opisów przypadków. Niemniej jednak zastosowanie chemioterapii w badaniu przed zabiegiem chirurgicznym wskazuje, że pacjenci znajdują się na wcześniejszym etapie leczenia niż pacjenci w ocenianym wskazaniu. Co więcej zgodnie z dodatkową informacją zawartą w zleceniu MZ, pacjent w przeszłości był już leczony 4 schematami chemioterapii¹. W badaniu najczęściej pojawiającym się schematem była cisplatyna w połączeniu z 5-

¹ Schematy: TPF (docetaxel, cisplatyna, 5-fluorouracyl); Karbo-Taxol (karboplatyna i paklitaksel); VAC (winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna); LF (fluorouracyl i folian wapnia)

fluorouracylem. Z publikacji wynika, że chemioterapia stosowana neoadjuwantowo w leczeniu raka z komórek gruczołu łojowego powieki może ułatwiać zachowanie powieki i gałki ocznej poprzez znaczne zmniejszenie wielkości guza, u osób z przerzutami do lokalnych węzłów chłonnych może oszczędzić radykalnych zabiegów w obrębie szyi, zmniejsza ryzyko przerzutów systemowych i wydłuża czas przeżycia wolny od objawów choroby. Według autorów publikacji standardowo stosowanymi cząsteczkami chemioterapeutyków wykorzystywanymi w leczeniu raka w obrębie głowy i szyi są cisplatyna, karboplatyna oraz 5-fluorouracyl.

Podsumowując, dane dotyczące zarówno farmakologicznej jak i niefarmakologicznej terapii raka z komórek gruczołowych powieki ograniczone są do opisów przypadków. Wynika z nich, że stosowane są zabiegi chirurgiczne, radioterapia oraz schematy chemioterapeutyczne właściwe dla terapii nowotworów głowy i szyi – 5-fluorouracyl i cisplatyna/karboplatynę.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Caelyx

Do bardzo często występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu doksorubicyny liposomalnej należą:

- zaczerwienienie, obrzęk i owrzodzenia dłoni i podeszw;
- bóle i owrzodzenie ust lub gardła, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała;
- zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa ryzyko zakażeń;
- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) może wywoływać zmęczenie;
- zmniejszenie liczby płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawień. W rzadkich przypadkach mała liczba białych krwinek prowadzi do ciężkich zakażeń. Ze względu na możliwe zmiany w komórkach krwi konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi. Z badań klinicznych u pacjentów z mięsakiem Kaposiego związanym z AIDS, w których porównywano leczenie lekiem Caelyx z innymi sposobami leczenia (bleomycyna/winkrystyna), wynika, że podczas leczenia lekiem Caelyx istnieje większe ryzyko wystąpienia zakażeń. Jednakże, w przeciwieństwie do doświadczeń u chorych z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, gdy lek Caelyx porównano ze standardowym leczeniem raka jajnika (topotekan), ryzyko zakażeń było znacznie mniejsze u leczonych lekiem Caelyx. Ryzyko zmniejszenia liczby krwinek i zakażeń było podobnie małe w badaniach dotyczących raka piersi. Niektóre z tych działań mogą być związane z samą chorobą, a nie z leczeniem lekiem Caelyx;
- ogólne uczucie zmęczenia, osłabienie, uczucie mrowienia i klucia lub ból dłoni i stóp;
- utrata włosów.

Do często występujących ($\geq 1/100$, $< 1/10$) działań niepożądanych przy stosowaniu doksorubicyny liposomalnej należą:

- bóle brzucha;
- pleśniawki (grzybicze zakażenie ust), owrzodzenia w nosie, krwawienia z nosa, opryszczka i zapalenie języka;
- wartości wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby mogą ulec zarówno zwiększeniu jak i zmniejszeniu podczas stosowania leku Caelyx;
- senność, zawroty głowy, omdlenia, bóle kości, ból piersi, nieprawidłowe napięcie mięśni, bóle mięśni, kurcze lub obrzmienie nóg, uogólnione obrzęki, zapalenie siatkówki (struktury oka reagującej na światło), zwiększone wytwarzanie łez, niewyraźne widzenie, uczucie mrowienia lub ból dłoni i stóp;
- zapalenie mieszków włosowych, łuskowata skóra, zapalenie skóry lub wysypka, zaburzenia pigmentacji (koloru) skóry i choroby paznokci;
- dolegliwości ze strony serca, nieregularna praca serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych;
- gorączka, podwyższona temperatura lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia, które mogą być związane z chorobą;

- zaburzenia oddychania, tj. trudności w oddychaniu lub kaszel, które mogą być spowodowane zakażeniami związanymi z chorobą;
- odwodnienie, znaczna utrata masy ciała i zanik mięśni, małe stężenie wapnia, magnezu, potasu lub sodu we krwi, duże stężenie potasu we krwi;
- zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, oddawanie gazów, zapalenie dziąseł, zmiana odczuwania smaku;
- zapalenie pochwy;
- ból podczas oddawania moczu;
- jeśli wcześniej występowały objawy skórne, ból, zaczerwienienie i suchość skóry podczas radioterapii, mogą one również pojawić się podczas leczenia lekiem Caelyx;
- bóle stawów, osłabione lub nieprawidłowe odczuwanie bodźców, zapalenie rogówki, zaczerwienienie oczu, zaczerwienienie moshny – mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leku Caelyx i bortezomibu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Caelyx

Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania nie należy stosować produktu leczniczego Caelyx zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

Kardiotoksyczność

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Caelyx byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia produktem leczniczym Caelyx. Jednakże obniżenie zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoksyczności. Jeśli wystąpi taka zmiana, koniecznie należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

Bardziej specyficznymi w porównaniu z zapisem EKG metodami oceny i monitorowania czynności serca są: echokardiograficzny pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca lub lepiej angiografia metodą wielobramkową (ang. *Multiple Gated Angiography*, MUGA). Metody te muszą być stosowane rutynowo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caelyx i powtarzane okresowo podczas leczenia. Ocena czynności lewej komory jest uznawana za obowiązkową przed każdym dodatkowym podaniem produktu leczniczego Caelyx, które przekracza skumulowaną dawkę 450 mg antracyklin/m² pc. w ciągu życia.

Źródło: ChPL Caelyx

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla doksorubicyny liposomalnej.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla doksorubicyny liposomalnej.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla doksorubicyny liposomalnej.

PSUR

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla doksorubicyny liposomalnej

WHO

Przeszukano stronę internetową *VigiAccess*, dzięki której odnaleziono zestawienie działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej. Najczęściej występowały zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Informacje te pokrywają się z danymi dot. częstości występowania działań niepożądanych przedstawionymi w ChPL Caelyx.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	18 435
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 466
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	14 910
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 050
Infekcje	7900
Zaburzenia układu nerwowego	6893
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6660
Zaburzenia serca	4391
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4376
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4232
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	3939
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3903
Zaburzenia naczyniowe	3549
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1799
Zaburzenia psychiczne	1485
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1220
Zaburzenia systemu immunologicznego	1134
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	832
Zaburzenia oka	677
Zaburzenia ciąży	412
Procedury chirurgiczne i medyczne	350
Zaburzenia ucha i błędnaka	345
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	317
Zaburzenia endokrynologiczne	167
Funkcjonowanie społeczne	88
Problemy z produktem	68

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>, data dostępu 04.07.2018 r.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Caelyx jest wskazany:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;
- w leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. *Kaposi's sarcoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Produkt leczniczy Caelyx może być stosowany u pacjentów w leczeniu mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii skojarzonej,

złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny), obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Caelyx w powyższych wskazaniach za pozytywny.

Wnioskowanie wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (oceniane zastosowanie leku byłoby zastosowaniem *off-label*). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została więc jeszcze oceniona przez EMA.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000089/WC500020489.pdf, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000089/WC500020175.pdf [data dostępu: 11.07.2018]

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r., w ramach trzech grup limitowych (1014.1, 1014.2, 1014.3) refundowanych jest obecnie 18 produktów leczniczych zawierających doksorubicynę („Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”), w tym 2 produkty zawierające doksorubicynę liposomalną: będący przedmiotem niniejszej oceny Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) oraz Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana).

Pozostałe 16 produktów stanowi doksorubicyna konwencjonalna, która jest refundowana we wskazaniu zgodnym ze zleceniem MZ - kod ICD10 76.7 - Inne niedokładnie określone umiejscowienie.

Produkt leczniczy Caelyx jest refundowany w ramach grupy limitowej 1014.3, *Doxorubicinum liposomanum pegylatum*, w następujących wskazaniach:

- mięsak Kaposi'ego (C46 wraz z rozszerzeniami: C46.0-C46.3, C46.7-C46.9);
- nowotwór złośliwy sutka (C50 wraz z rozszerzeniami: C50.0-C50.9);
- nowotwór złośliwy jajnika (C56);
- szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (C90 wraz z rozszerzeniami: C90.0-C90.2).

Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Caelyx wynosi obecnie 1 927,80 zł – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Refundacja produktu leczniczego Caelyx

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	1 836,00	1 927,80	1 927,80	bezpłatny

UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Cena za 1 opakowanie 10 ml produktu leczniczego Caelyx zgodnie ze zleceniem MZ wynosi ██████████ zł (UCZ); ██████████ zł (CHB)

W latach 2015-2017 każdego roku refundowano średnio ok. 16,6 tys. opakowań produktu leczniczego Caelyx o wartości średnio ok. 23,7 mln zł. W pierwszym kwartale 2018 roku zrefundowano ponad 3,4 tys. opakowań za ponad 2,2 mln zł. Szczegóły refundacji produktu leczniczego Caelyx w ostatnich latach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Wielkość refundacji produktu leczniczego Caelyx w latach 2015-2018

Rok	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena opakowania NFZ – zgodnie z komunikatami DGL
2015	16 703,10	25 155 734,65	1 506,05
2016	17 247,99	25 333 043,22	1 468,75
2017	15 868,50	20 840 701,02	1 313,34
2018*	3 422,42	2 291 279,40	669,49

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

* okres styczeń – marzec 2018

Źródło: komunikaty DGL NFZ

Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest ██████████ od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ, jednakże jest ██████████ do ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów DGL za lata 2015 – 2017.

Poniżej, jedynie w celach informacyjnych, przedstawiono dane dot. refundacji doksorubicyny na podstawie obwieszczenia MZ. Przyczyny nie uwzględnienia doksorubicyny jako technologii alternatywnej przedstawiono

w rozdz. 11 Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach grupy limitowej 1014.2, *Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum* finansowany jest produkt leczniczy Myocet, który jest refundowany w następujących wskazaniach:

1. Nowotwór złośliwy sutka (C50 wraz z rozszerzeniami: C50.0-C50.9)
2. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:
3. Choroba wieńcowa;
4. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
5. Cukrzyca insulinozależna;
6. Utrwalone migotanie przedsionków;
7. Arytmia komorowa;
8. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
9. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
10. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$;

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne ang. *New York Heart Association*);
2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%;
3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni;
4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie;
5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV wg Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego ang. *Canadian Cardiovascular Society*)

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD10:

1. Choroba Hodgkina (C81 wraz z rozszerzeniami: C81.0-C81.9)
2. Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (C82 wraz z rozszerzeniami: C82.0-C82.2., C82.7, C82.9)
3. Chłoniaki nieziarnicze rozlane (C83 wraz z rozszerzeniami: C83.0-C83.9)
4. Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84 wraz z rozszerzeniami: C84.0-C84.5)
5. Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (C85 wraz z rozszerzeniami: C85.0, C85.1, C85.7, C85.9).

Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Myocet wynosi obecnie 4 422,60 zł za opakowanie zawierające 2 zestawy do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Refundacja produktu leczniczego Myocet

Nazwa, postać, dawka	Opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny

UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

W grupie limitowej 1014.1, Doxorubicinum, znajduje się obecnie 16 preparatów zawierających doksorubicynę, w postaci: koncentratów do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i roztworu do infuzji. Wysokość limitu finansowania w tej grupie limitowej wynosi od 7,60 zł (Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml) do 172,37 zł (Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. po 100 ml) - szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Refundacja produktów leczniczych zawierających doksorubicynę

Nazwa, postać, dawka	Opakowanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	7,24	7,60	7,60	Bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	8,64	9,07	9,07	
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	10,93	11,48	11,48	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	16,09	16,89	11,48	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	16,20	17,01	17,01	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	30,24	31,75	22,96	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	30,24	31,75	31,75	
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	36,72	38,56	38,56	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	38,88	40,82	40,82	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	41,04	43,09	43,09	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	66,96	70,31	70,31	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	82,08	86,18	86,18	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	103,68	108,86	108,86	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	120,96	127,01	127,01	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	138,24	145,15	145,15	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	164,16	172,37	172,37	

UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 28.06.2018, znak: DGL.036.29.2018 2018.36140.MB, w latach 2015 – 2017 r. w Polsce każdego roku leczonych było ok. 40 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD10: C76.7, tj. nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych, inne niedokładnie określone umiejscowienie. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów poddanych poszczególnym rodzajom leczenia.

Należy mieć na uwadze, że dane otrzymane od NFZ mogą dotyczyć populacji szerszej od wnioskowanej, ze względu na brak informacji o stadium rozsiewu wśród tych pacjentów, lub z uwagi na zapis kodu ICD10 C76.7 i postawienie innego rozpoznania niż wnioskowane (C76.7 – nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych, inne niedokładnie określone umiejscowienie).

Tabela 11. Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7, poddanych poszczególnym metodom leczenia

Liczba pacjentów	2015	2016	2017	2018
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a	38	42	39	18
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a , u których zrefundowano schemat TPF ^b	1	-	-	-
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a , u których zrefundowano schemat Karbo-Taxol ^c	5	6	5	1
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a , u których zrefundowano schemat VAC ^d	-	-	1	-
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a , u których zrefundowano schemat LF ^e	-	3	1	2
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 ^a , u których zrefundowano wszystkie powyższe schematy	0	0	0	-

^a C76.7 – nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych, inne niedokładnie określone umiejscowienie,

^b produkty lecznicze zawierające docetaxel, cisplatynę, 5-fluorouracyl

^c produkty lecznicze zawierające karboplatynę i paklitaksel

^d produkty lecznicze zawierające winblastynę, doksorubicynę i cisplatynę

^e produkty lecznicze zawierające fluorouracyl i folian wapnia

Cena netto opakowania jednostkowego 10 ml (fiolka á 2 mg/ml) produktu leczniczego Caelyx podana w zleceniu MZ to ██████ netto, natomiast wartość netto 3-miesięcznej terapii (4 cykle) oszacowana jako koszt 16 fiolek á 10 ml wynosi ██████.

Oszacowana cena hurtowa brutto 1 opakowania 10 ml produktu leczniczego Caelyx wynosi ██████ zł, cena hurtowa brutto 3-miesięcznej terapii (4 cykle) wynosi ██████ zł.

Dodatkowo oszacowano koszt kwartalny oraz koszt roczny. Zestawienie wszystkich kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Dane kosztowe dla technologicznej oceny

Dawka: 50 mg/m ²	Koszt produktu leczniczego Caelyx wg zlecenia MZ [zł] na 1 pacjenta	
	netto ^e	CHB ^f
1 cykl ^a	█████	█████
3-miesięczna terapia – 4 cykle ^b	█████	█████
kwartalny – 4,35 cyklu ^c	█████	█████
roczny ^d	█████	█████

CHB – cena hurtowa brutto; MZ- Ministerstwo Zdrowia

^a zgodnie z pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK, w 1 cyklu podawane są 4 fio ki produktu leczniczego Caelyx, tj. 80 mg doksorubicyny liposomalnej pegylowanej

^b zgodnie z pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^c przy założeniu, że kwartał = 365,25 dnia / 4

^d przy założeniu, że rok = 4 * kwartał

^e oszacowano na podstawie ceny przedstawionej w piśmie z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^f cena netto powiększona o 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową

Zgodnie z ChPL Caelyx wielkość dawki ustalana jest w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta. Na podstawie informacji przekazanych wraz ze zleceniem MZ (pismo z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK) oszacowano, że podany we wniosku koszt terapii dotyczy dawki 80 mg/cykl, tj. dawki odpowiadającej 1,6 m² powierzchni ciała pacjenta. W celu weryfikacji wielkości dawki przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem badań, w których raportowano powierzchnię ciała pacjentów. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań przeprowadzonych w analizowanej populacji pacjentów, w których raportowano powierzchnię ciała pacjentów. Analitycy Agencji odnaleźli natomiast badanie *Sleialty 2018*, przeprowadzone w populacji pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe. Średnia powierzchnia ciała pacjentów biorących udział w badaniu wyniosła 1,7 m² (± 0,2 m²), była zatem zbliżona do analizowanej. W oparciu o wartości skrajne (1,5 i 1,9 m²) oszacowano dodatkowo minimalne i maksymalne koszty refundacji produktu leczniczego Caelyx. Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) u 1 pacjenta może wynieść od ok. █████ zł do ok. █████ zł, natomiast roczne koszty mogą wynieść od ok. █████ zł do ok. █████ zł – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Dane kosztowe dla technologii ocenianej – wariant minimalny i maksymalny

Dawka: 50 mg/m ²	Koszt produktu leczniczego Caelyx [zł] na 1 pacjenta			
	Wariant minimalny ^d		Wariant maksymalny ^e	
	netto ^f	CHB ^g	netto ^f	CHB ^g
1 cykl	█████	█████	█████	█████
3-miesięczna terapia – 4 cykle ^a	█████	█████	█████	█████
kwartalny – 4,35 cyklu ^b	█████	█████	█████	█████
roczny ^c	█████	█████	█████	█████

CHB – cena hurtowa brutto

^a zgodnie z pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^b przy założeniu, że kwartał = 365,25 dnia / 4

^c przy założeniu, że rok = 4 * kwartał

^d dawka 75 mg/cykl, tj. dawka odpowiadająca 1,5 m² powierzchni ciała pacjenta

^e dawka 95 mg/cykl, tj. dawka odpowiadająca 1,9 m² powierzchni ciała pacjenta

^f oszacowano na podstawie ceny przedstawionej w piśmie z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^g cena netto powiększona o 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową

Do oszacowania całkowitych kosztów płatnika na finansowanie terapii produktem leczniczym Caelyx u pacjentów z rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu, wykorzystano opinię eksperta - płk. prof. dr. hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, który wskazał, że rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu może być dotkniętych od 2 do 5 pacjentów rocznie. Przyjmując podejście konserwatywne oszacowano koszty leczenia maksymalnej wielkości populacji wskazanej przez eksperta, tj. 5 pacjentów.

Odstąpiono od wykorzystania w oszacowaniach kosztów płatnika danych NFZ przekazanych pismem z dnia 28.06.2018, znak: DGL.036.29.2018 2018.36140.MB, tj. liczby pacjentów z lat 2015-2017 z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7 (Tabela 11. Liczba pacjentów ≥18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C76.7, poddanych poszczególnym metodom leczenia), gdyż podany w zleceniu MZ (pismo z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK) kod ICD10: C76.7 tj. nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych, inne niedokładnie określone umiejscowienie, może opisywać wszystkie nowotwory złośliwe o innym niedokładnie określonym umiejscowieniu, nie tylko w obrębie powieki.

Koszt 3-miesięcznej terapii (4 cykle) 5 pacjentów może wynieść ok. █████ zł, natomiast roczny koszt – ok. █████ zł, co stanowi ok. █████ średniej wartości refundacji produktu leczniczego Caelyx z lat 2015-2017. Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Dawka: 50 mg/m ²	Koszt produktu leczniczego Caelyx wg zlecenia MZ [zł] w populacji 5 pacjentów	
	netto ^e	CHB ^f
1 cykl ^a	█████	█████
3-miesięczna terapia – 4 cykle ^b	█████	█████
kwartalny – 4,35 cyklu ^c	█████	█████
roczny ^d	█████	█████

CHB – cena hurtowa brutto; MZ- Ministerstwo Zdrowia

^a zgodnie z pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK, w 1 cyklu podawane są 4 fio ki produktu leczniczego Caelyx, tj. 80 mg doksorubicyny liposomalnej pegylowanej

^b zgodnie z pismem z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^c przy założeniu, że kwartał = 365,25 dnia / 4

^d przy założeniu, że rok = 4 * kwartał

^e oszacowano na podstawie ceny przedstawionej w piśmie z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.2923.2018.1.SK

^f cena netto powiększona o 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od dawki (powierzchni ciała poszczególnych pacjentów) oraz rzeczywistej liczby pacjentów z rakiem z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 25 czerwca 2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Health and Medical Research Council, (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- National Guideline Clearinghouse, (<http://www.guideline.gov/>)
- New Zealand Guidelines Group (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- Tripdatabase www.tripdatabase.com
- USA Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne, (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- European Society for Medical Oncology, (<http://www.esmo.org/Guidelines>)
- National Comprehensive Cancer Network, (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- American Society of Clinical Oncology, (<http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines>)
- American Academy of Ophthalmology (<https://www.aaopt.org>)
- The National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>)

Biorąc pod uwagę fakt, że rak gruczołu łojowego należy do rzadko występujących nowotworów, większość dostępnych zaleceń terapeutycznych opiera się na opisach przypadków oraz pracach poglądowych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 amerykańską rekomendację kliniczną (American Academy of Ophthalmology z 2001 r.), która odnosi się do leczenia raka z gruczołów łojowych powieki górnej. Nie odnaleziono informacji odnośnie zaleceń wśród pacjentów z rakiem gruczołu łojowego powieki w stadium rozsiewu.

Zgodnie z rekomendacją, zalecaną terapią I rzutu jest chirurgia mikrograficzna metodą Mohsa lub wycięcie z wspomagającą krioterapią. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego lub braku zgody pacjenta na zabieg, stosuje się radioterapię. Należy jednak podkreślić, że rekomendacje te oparte są na przeglądzie publikacji opublikowanych w latach 1966 -1999, co jest ich istotnym ograniczeniem, biorąc pod uwagę datę dopuszczenia do obrotu doksorubicyny liposomalnej.

Na stronie American Academy of Ophthalmology odnaleziono również pracę poglądową (opublikowaną w 2013 r.) odnoszącą się do sposobów terapii wśród pacjentów z ocenianym wskazaniem, w tym z przerzutami. Zgodnie z treścią publikacji w przypadku wystąpienia przerzutów wskazuje się na możliwość zastosowania chemioterapii systemowej nadzorowanej przez lekarza onkologa. W publikacji wskazano także na możliwość zastosowania terapii wspomagającej w postaci mitomycyny C w przypadku pagetoidalnego nacieku spojówki (Ling 2013).

Źródło: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/diagnosis-management-of-sebaceous-carcinoma-of-eye> [data dostępu: 25 czerwca 2018 r.]

Nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej obejmujących postępowania we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
American Academy of Ophthalmology, 2001 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: brak	<p>Nie odnaleziono informacji odnośnie postępowania wśród pacjentów będących w stadium rozsiewu</p> <p>W przypadku wszystkich zmian zalecana jest chirurgia mikrograficzna Mohsa / wycięcie z techniką skrawków mrożonych (siła zaleceń I)</p> <p>W przypadku choroby resztkowej śródnabłonka spojówki (ang. <i>residual conjunctival intraepithelial disease</i>) należy zastosować wycięcie z wspomagającą krioterapią (siła zaleceń II)</p> <p>W przypadku istnienia przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego, gdy pacjent nie wyraża zgody na zabieg chirurgiczny oraz jako terapia paliatywna zaawansowanych guzów zalecana jest radioterapia.</p> <p>W przypadku zajęcia gałki ocznej zalecane jest jej wytrzewienie (siła zaleceń II).</p> <p><u>Siła rekomendacji</u></p>								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 663 539 707">Kategoria</th> <th data-bbox="539 663 1461 707">Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 707 539 819">I</td> <td data-bbox="539 707 1461 819">Dane dostarczyły mocnych dowodów na poparcie danej rekomendacji. Projekt badania dotyczył przedmiotowej kwestii, badanie przeprowadzone było na populacji docelowej w sposób, który zapewnia uzyskanie wiarygodnych danych, przy użyciu odpowiednich metod statystycznych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 819 539 887">II</td> <td data-bbox="539 819 1461 887">Dane dostarczyły istotnych dowodów na poparcie zalecenia. Badanie miało niektóre cechy siły rekomendacji na poziomie I, ale brakowało jednej lub więcej komponenty poziomu I.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 887 539 947">III</td> <td data-bbox="539 887 1461 947">konsensus opinii biegłych w sprawie brak dowodów na spełnienie kryteriów siły rekomendacji I i II.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	I	Dane dostarczyły mocnych dowodów na poparcie danej rekomendacji. Projekt badania dotyczył przedmiotowej kwestii, badanie przeprowadzone było na populacji docelowej w sposób, który zapewnia uzyskanie wiarygodnych danych, przy użyciu odpowiednich metod statystycznych	II	Dane dostarczyły istotnych dowodów na poparcie zalecenia. Badanie miało niektóre cechy siły rekomendacji na poziomie I, ale brakowało jednej lub więcej komponenty poziomu I.	III	konsensus opinii biegłych w sprawie brak dowodów na spełnienie kryteriów siły rekomendacji I i II.
	Kategoria	Siła zaleceń							
	I	Dane dostarczyły mocnych dowodów na poparcie danej rekomendacji. Projekt badania dotyczył przedmiotowej kwestii, badanie przeprowadzone było na populacji docelowej w sposób, który zapewnia uzyskanie wiarygodnych danych, przy użyciu odpowiednich metod statystycznych							
II	Dane dostarczyły istotnych dowodów na poparcie zalecenia. Badanie miało niektóre cechy siły rekomendacji na poziomie I, ale brakowało jednej lub więcej komponenty poziomu I.								
III	konsensus opinii biegłych w sprawie brak dowodów na spełnienie kryteriów siły rekomendacji I i II.								

W toku prac uzyskano opinie trzech ekspertów klinicznych. W opinii dr. Beaty Jagielskiej (Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej) najtańszą, najskuteczniejszą oraz rekomendowaną technologią alternatywną jest chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl, karboplatynę, mitomycynę C lub karboplatynę w połączeniu z paklitakselem. Prof. Joanna Narbutt, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii opierając się na doniesieniach naukowych dotyczących chemioterapii w ocenianym wskazaniu również zwróciła uwagę na zastosowanie schematów opartych na zastosowaniu cisplatyny lub jej pochodnych w połączeniu z 5-fluorouracylem, paklitakselem, czy winblastyną. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z załącznikiem do zlecenia oceniane wskazanie obejmuje stan, w którym w przeszłości stosowano już kilka schematów chemioterapii: 5-fluorouracyl w połączeniu z cisplatyną i docetakselem, karboplatynę z paklitakselem, winblastynę w połączeniu z doksorubicyną i cisplatyną oraz fluorouracyl z folianem wapnia. Natomiast zarówno Ling 2013, jak i odnalezione dowody naukowe wskazują zastosowanie mitomycyny C na innych etapach leczenia. Prof. Narbutt zauważyła również, że „doniesienia dotyczące stosowania doksorubicyny w monoterapii w I linii leczenia są bardzo skąpe co może wskazywać na brak jednoznacznej skuteczności tego cytostatyku w tym rozpoznaniu. Częściej ten chemioterapeutyk stosowany był w II i kolejnych liniach leczenia.”

Najskuteczniejszą oraz rekomendowaną technologią alternatywną w opinii prof. Marka Ręka (Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) jest zabieg chirurgiczny, jednak skuteczność leczenia zależy od „(...) czasu trwania choroby, schematów wzrostu, wielkości guza, lokalizacji, typu klinicznego zmiany, naciekania różnych tkanek, przerzutów odległych, metody operacyjnej i wcześniejszego leczenia (...)”. W opinii podkreślono, że „(...) nieprawidłowe leczenie niesie ryzyko rozsiewu procesu nowotworowego z ryzykiem utraty życia”, natomiast „chemioterapia w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej jest jedynym możliwym sposobem leczenia”. Oceniane wskazanie dotyczy zaś stadium rozsiewu nowotworu.

Należy wskazać, że na rynku polskim dostępne są oprócz preparatu Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) produkty zawierające doksorubicynę konwencjonalną oraz doksorubicynę liposomalną niepegylowaną (preparat Myocet). Należy zaznaczyć, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. doksorubicyna konwencjonalna jest refundowana we wskazaniu określonym kodem ICD10 C76.7. Zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ, oceniane wskazanie obejmuje chorych, u których stosowano już doksorubicynę konwencjonalną (w ramach jednego ze schematów chemioterapii).

Niemniej jednak podstawową wadą konwencjonalnych postaci leków nowotworowych jest ich wczesne wylapywanie i degradacja przez fagocyty, trudności w przenikaniu leku do guza i zbyt szybkie uwalnianie substancji czynnej, zanim dotrze ona do miejsca docelowego. Powyższe czynniki skracają czas kontaktu leku ze zmianą nowotworową, mogąc wpływać na jego skuteczność. Zamykanie leków chemioterapeutycznych w

liposomach umożliwia zmianę dystrybucji tkankowej wolnego leku, co może przełożyć się na skuteczność działania i/lub redukcję ich toksyczności.

W redukcji toksyczności leków zamykanych w liposomach odgrywają rolę dwa czynniki. Po pierwsze, zmiana w dystrybucji tkankowej leku skutkuje zmniejszonym narażeniem na niego wrażliwych narządów. Po drugie, stopniowe uwalnianie zawartości liposomów powoduje niższe wahania w stężeniu leku w osoczu.

W porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny refundowanej w omawianym wskazaniu, badania farmakokinetyczne wykazały, że preparat Caelyx w mniejszym stopniu przenika do tkanek serca i nerek, co skutkuje zmniejszoną kardio- i nefrotoksycznością, z kolei jego potencjał dermatotoksyczny jest wyższy. Dodatkowo, pegylowana liposomalna postać doksorubicyny ma wydłużony okres cyrkulacji i osiąga wyższe stężenie maksymalne w ustroju.

Na rynku dostępna jest także doksorubicyna w postaci liposomalnej niepegylowanej (preparat Myocet). Główną zaletą pegylacji liposomów jest zwiększenie ich stabilności, a także zabezpieczenie liposomów przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (ang. *mononuclear phagocyte system* - MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu. Ich wadą jest zwiększenie toksyczności objawiającej się nasilonymi zmianami dermatologicznymi w obrębie stóp i dłoni.

Nie odnaleziono badań porównujących ze sobą właściwości farmakokinetyczne preparatów Caelyx i Myocet.

źródło: *European Public Assessment Report- Scientific Discussion 2005, European Medicines Agency*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000089/WC500020175.pdf [data dostępu: 4.07.2018]; Gabizon 1997; ChPL Caelyx

Z uwagi na powyższe, w opinii analityków doksorubicyna konwencjonalna jak i w postaci liposomalnej niepegylowanej nie stanowią technologii alternatywnej względem doksorubicyny pegylowanej.

Należy również wskazać na definicję kodu ICD10 - Inne niedokładnie określone umiejscowienie, w której doksorubicyna jest aktualnie finansowana. W ww. kod mogą również wpisywać się inne wskazania niż wnioskowane „rak z komórek łojowych powieki górnej w stadium rozsiewu”. Co więcej brak jest także badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny konwencjonalnej w populacji docelowej.

Mając na uwadze powyższe, jak również charakter zlecenia MZ (zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), analitycy Agencji za technologię alternatywną uznali najlepszą terapię wspomagającą BSC (ang. *best supportive care*).

12. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
AAO 2001	Cook B.E., Bartley G.B., Treatment Options and Future Prospects for the Management of Eyelid Malignancies Ophthalmology. 2001 Nov;108(11):2088-98; quiz 2099-100, 2121.
Pozostałe publikacje	
Gabizon 1997	Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. Drugs. 1997; 54 Suppl 4:15-21.
Jung 2013	Jung Y.H., Woo I.S., Kim M.Y., Han Ch.W., Rha E.Y., Palliative 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy in recurrent metastatic sebaceous carcinoma: case report and literature review, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2016; 12: e189–e193
Kaliki 2015	Kal ki S, Ayyar A, Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: clinicopathological features and outcome in Asian Indians, Eye (Lond). 2015 Jul; 29(7): 958–963.
Kaliki 2016	Kal ki S, Ayyar A, Neoadjuvant Systemic Chemotherapy in the Management of Extensive Eyelid Sebaceous Gland Carcinoma: A study of 10 Cases, Ophthal Plast Reconstr Surg, Vol. 32, No. 1, 2016
Ling 2013	Moya S. Ling, Rona Z. Silkiss, Diagnosis and management of sebaceous carcinoma of the eyelid
Misra 2013	Misra S, Reddy VG, Junaja A, Reconstructive surgery in a case of advanced sebaceous cel carcinoma of the eye lid, Prevara Med. Rev 2013, 5(2)
Nelson 1995	Nelson B.R., Hamlet K.R., Gillard M., Railan D., Johnson T.M., Sebaceous carcinoma, Journal of the American Academy of Dermatology, 33 (1), July 1995
Paschal 1985	Paschal BR, Bagley CS. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid: complete response to sequential combination chemotherapy. N C Med J. 1985 Sep;46(9):473-4. – brak dostępu https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3864018
Shields 2002	Shields C.L., Naseripour M., Shields J.A., Eagle R.C., Topical mitomycin-c for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma, Ophthalmology 2002;109:2129–2133
Shields 2004	Shields J.A., Demirci H., Marr B.P., Eagle R.C., Shields C.L., Sebaceous carcinoma of the eyelids. Personal experience with 60 cases, Ophthalmology 111 (12), December 2004
Sleilalty 2018	Sleilalty G., El Rassy E., Assi T., Al Rassy N., Naseh J., Rizkallah J., Finianos S., Azar H., Chelala D.N., El Karak F., Kattan J., Ghosn M., Evaluation of chronic kidney disease in cancer patients: Is there a preferred estimation formula?, Intern Med J. 2018 Apr 16
Tenzel 2013	Singh S., Kaur S., Mohan A., Goyal S., Sebaceous carcinoma of right upper eyelid: case report and literature review, International Journal of Cancer Therapy and Oncology 1 (2), 2013
Tripathi 2016	Tripathi R, Chen Z, Li L, Bordeaux JS. Incidence and survival of sebaceous carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2016; 75:1210
Wilson 2001	Wilson M.W., Czechonska G., Finger P.T., Rausen A., Hooper M.E., Haik B.G., Chemotherapy for eye cancer, Survey of Ophthalmology, Volume 45 (5), March–April 2001
ChPL Caelyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 04.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Adenocarcinoma, Sebaceous"[Mesh]	408
2	Search (gland) OR glands	451210
3	Search ((meibomian) OR zeis) OR tarsal	14184
4	Search (((meibomian) OR zeis) OR tarsal) AND ((gland) OR glands)	1921
5	Search sebaceous	9292
6	Search (sebaceous) OR (((meibomian) OR zeis) OR tarsal) AND ((gland) OR glands)	11035
7	Search (((((((((((tumor) OR tumors) OR tumour) OR tumours) OR malignancy) OR malignancies) OR neoplasm) OR neoplasms) OR carcinoma) OR carcinomas) OR adenocarcinoma) OR adenocarcinomas) OR cancer) OR cancers	4186574
8	Search ((sebaceous) OR (((meibomian) OR zeis) OR tarsal) AND ((gland) OR glands))) AND (((((((((((((((tumor) OR tumors) OR tumour) OR tumours) OR malignancy) OR malignancies) OR neoplasm) OR neoplasms) OR carcinoma) OR carcinomas) OR adenocarcinoma) OR adenocarcinomas) OR cancer) OR cancers)	4707
9	Search "Doxorubicin"[Mesh]	51367
10	Search (((((((((((doxorubicin) OR adriamycin)) OR adriamicin)) OR caelyx)) OR myocet) OR doxil	69682
11	Search (((((((((((doxorubicin) OR adriamycin)) OR adriamicin)) OR caelyx)) OR myocet) OR doxil) OR "Doxorubicin"[Mesh]	69682
12	Search ("Adenocarcinoma, Sebaceous"[Mesh]) OR (((sebaceous) OR (((meibomian) OR zeis) OR tarsal) AND ((gland) OR glands))) AND (((((((((((((((tumor) OR tumors) OR tumour) OR tumours) OR malignancy) OR malignancies) OR neoplasm) OR neoplasms) OR carcinoma) OR carcinomas) OR adenocarcinoma) OR adenocarcinomas) OR cancer) OR cancers))	4707
13	Search (((("Adenocarcinoma, Sebaceous"[Mesh]) OR (((sebaceous) OR (((meibomian) OR zeis) OR tarsal) AND ((gland) OR glands))) AND (((((((((((((((tumor) OR tumors) OR tumour) OR tumours) OR malignancy) OR malignancies) OR neoplasm) OR neoplasms) OR carcinoma) OR carcinomas) OR adenocarcinoma) OR adenocarcinomas) OR cancer) OR cancers)))) AND (((((((((((doxorubicin) OR adriamycin)) OR adriamicin)) OR caelyx)) OR myocet) OR doxil) OR "Doxorubicin"[Mesh])	5

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 04.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sebaceous adenocarcinoma.mp. or exp sebaceous carcinoma/ or exp eyelid tumor/ or exp sebaceous gland tumor/	5786
2	gland.af.	337680
3	glands.af.	109252
4	2 or 3	379245
5	meibomian.af.	2684
6	zeis.af.	11056
7	tarsal.af.	8326
8	5 or 6 or 7	21892
9	4 and 8	2819
10	sebaceous.af.	12366
11	tumor.af.	2580809
12	tumors.af.	737148
13	tumour.af.	270443
14	tumours.af.	156899

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
15	malignancy.af.	215108
16	malignancies.af.	160531
17	neoplasm.af.	588774
18	neoplasms.af.	251371
19	carcinoma.af.	1058329
20	carcinomas.af.	145038
21	adenocarcinoma.af.	240216
22	adenocarcinomas.af.	35333
23	cancer.af.	4040261
24	cancers.af.	337637
25	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	5310432
26	9 or 10	14830
27	25 and 26	5815
28	exp doxorubicin/	172100
29	doxorubicin.af.	177018
30	adriamycin.af.	26208
31	adriamicin.af.	57
32	caelyx.af.	1226
33	myocet.af.	627
34	doxil.af.	2272
35	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	178990
36	1 or 27	9352
46	35 and 36	83

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 04.07.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Sebaceous] explode all trees	0
#2	eyelid (Word variations have been searched)	1503
#3	periocular (Word variations have been searched)	199
#4	ocular (Word variations have been searched)	12594
#5	eye lid (Word variations have been searched)	577
#6	#2 or #3 or #4 or #5	13891
#7	#1 and #6	0
#8	gland (Word variations have been searched)	5501
#9	meibomian (Word variations have been searched)	239
#10	zeis (Word variations have been searched)	353
#11	tarsal (Word variations have been searched)	195
#12	#9 or #10 or #11	771
#13	#12 and #8	238
#14	sebaceous (Word variations have been searched)	171
#15	#13 or #14	400
#16	tumor (Word variations have been searched)	56859
#17	tumour (Word variations have been searched)	56859

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	malignancy (Word variations have been searched)	9913
#19	neoplasm (Word variations have been searched)	75687
#20	carcinoma (Word variations have been searched)	33802
#21	adenocarcinoma (Word variations have been searched)	7386
#22	cancer (Word variations have been searched)	143228
#23	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	178945
#24	#15 and #23	50
#25	#6 and #24	17
#26	#7 or #25	17
#27	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	4404
#28	doxorubicin (Word variations have been searched)	7190
#29	adriamycin (Word variations have been searched)	1762
#30	adriamicin (Word variations have been searched)	2
#31	caelyx (Word variations have been searched)	65
#32	myocet (Word variations have been searched)	33
#33	doxil (Word variations have been searched)	84
#34	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	8765
#35	#26 and #34	0
#36	#1 or #24	50
#40	#34 and #36	1

13.2. Diagram selekcji badań

