



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sirolimus**

**we wskazaniach:**

**nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone)  
(C34.9),**

**nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę  
przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory  
złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory  
złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)  
(C49),**

**nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka  
klatki piersiowej (C49.3),**

**nowotwory złośliwe tkanka łączna i tkanka miękka (nie  
określone) (C49.9)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-46/2013

Warszawa, 6 luty 2014 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Zastosowane skróty:**

- ADA** – ang. *Adenosine Deaminase* - deaminaza adenozyiny
- AE** – ang. *Adverse Event* - zdarzenie niepożądane
- AHRQ** – *Agency for Healthcare Research and Quality*
- AML** – ang. *Angiomyolipoma* - naczyniakomięśniakotłuszczak
- AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych
- ara-GTP** – aktywny guanozyno-5'-trójfosforan
- ASCO** - *American Society of Clinical Oncology*
- ATC** - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej
- AWMF** - *Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*
- AWMSG** – *All Wales Medicines Strategy Group*
- b/d** – brak danych
- BAC** – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
- BSC** – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
- CADTH** - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CMKP** - Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
- CNS** – ang. *Central Nervous System* - Centralny Układ Nerwowy
- CR** – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź
- CRTH** – chemioradioterapia
- CTH** - chemioterapia
- CTCAE** – ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* –powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
- DDD** – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
- DFS** - ang. *disease free survival* – przeżycie wolne od choroby
- DFSP** – włókniakomięsak guzowaty skóry
- DGHO** - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*
- DIMDI** - *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*
- DRP** – drobnokomórkowy rak płuc
- EBUS** – ang. *endobronchial ultrasonography* - przezoskrzelowa ultrasonografia
- EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków
- EORTC** – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
- ESMO** – *European Society For Medical Oncology*
- EUS** – ang. *esophageal ultrasonography* - przezprzełykowa ultrasonografia
- FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
- GIST** – ang. *gastrointestinal stromal tumors* - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
- GMP** – ang. *Good Manufacturing Practice* - dobra praktyka produkcyjna
- HAS** – *Haute Autorité de Santé*
- HHV8** – ang. *Human herpesvirus 8* - ludzki herpesvirus typu 8, zwyczajowo wirus mięsaka Kaposi'ego (KSHV)
- HIV** – ang. *Human Immunodeficiency Virus* - ludzki wirus niedoboru odporności
- IASLC** – ang. *International Association for the Study of Lung Cancer* - Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca
- ICD-10** - ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
- i.v.** – ang. *intravenous* – dożylnie
- KCE** - *Centre Fédéral d'expertise des Soins de Santé*
- KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów
- KT** – komputerowa tomografia
- LDH** – ang. *lactate dehydrogenase* - dehydrogenaza kwasu mlekowego
- MR** – rezonans magnetyczny
- MTM** – mięsaki tkanek miękkich
- mTOR** – *Mammalian Target Of Rapamycin*
- MRD** - ang. *Minimum Residual Disease* - minimalna choroba resztkowa
- MZ** – Ministerstwo Zdrowia
- n/d** – nie dotyczy

**NCCN** – *The National Comprehensive Cancer Network*

**NCI** – *National Cancer Institute*

**NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuc

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

**NNH** – ang. *Number Needed-to-Harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

**NZGG** – *New Zealand Guidelines Group*

**OR** – ang. *Odds Ratio* – iloraz szans

**ORR** – ang. *Objective Response Rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

**OS** – ang. *Overall Survival* – przeżycie całkowite

**OUN** - Ośrodkowy Układ Nerwowy

**PBAC** - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

**PDGFR** – ang. *platelet-derived growth factor receptors* – receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu

**PDGF** - ang. *platelet-derived growth factor* - płytkopochodny czynnik wzrostu

**PEComa** – ang. *perivascular epithelioid cell tumor* - nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych

**PET** - ang. *positron emission tomography* – pozytonowa emisyjna tomografia

**PFS** – ang. *Progression-Free Survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

**PR** – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

**PTAC** - *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

**PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

**PUO** - Polska Unia Onkologii

**QoL** – ang. *quality of Life* - jakość życia

**RCT** – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

**RCTH** – radykalna radiochemioterapia

**RD** – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

**RIVZ** - *Rijksinstituut voor Ziekte- en InvaliditeitsVerzekering*

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – ang. *Relative Risk, Risk Ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RTG** – konwencjonalna rentgenografia

**RTH** - radioterapia

**SCLC** – ang. *small cell lung cancer* – rak drobnokomórkowy

**SCT** – ang. *Stem Cell Transplantation* – przeszczep komórek macierzystych

**SIGN** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SMC** - *Scottish Medicines Consortium*

**TLV** - *Agency for Pricing and Reimbursement of Drugs*

**TSC** – stwardnienie guzowate

**TTP** – ang. *Time to Progression* - czas do progresji

**TK** – tomografia komputerowa

**UICC** – *Union for International Cancer Control*

**URPLWMiPB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

**WHO** – ang. World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku .....	7
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Problem zdrowotny .....	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	24
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	26
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	26
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych .....	26
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	54
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	54
2.3.1.	Interwencje .....	54
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	55
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	56
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena .....	56
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	56
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	57
2.3.2.	Komparatory .....	61
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	62
3.	Opinie ekspertów .....	63
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	66
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	66
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	73
4.3.	Podsumowanie rekomendacji .....	73
5.	Finansowanie ze środków publicznych .....	75
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	75
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	76
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	76
6.	Wskazanie dowodów naukowych .....	78
6.1.	Analiza kliniczna .....	78
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej .....	78
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	79
6.1.2.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	79
6.1.2.2.	Bezpieczeństwo .....	80
6.1.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	81
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	82
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	82
7.	Podsumowanie .....	83
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	83
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	83
8.	Piśmiennictwo .....	86

9. Załączniki ..... 88

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013 znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 oraz 15.10.2013 znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C34.9 nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone)

C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa

C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)

C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej

C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)

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

X o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- x programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

---

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

Nie dotyczy

---

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

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Sirolimus

---

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

Rozpoznanie zakwalifikowane do kodów ICD-10:

C34.9 nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone)

C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa

C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)

C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej

C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent, CT13 9NJ  
Wielka Brytania



## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C34.9 nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone);

C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;

C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa;

C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone);

C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej;

C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone).

Tryb zlecenia: art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

### Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 2.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 oraz pismo z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień **31.01.2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego sirolimus (Rapamune) został dopuszczony do obrotu w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym.

Stosowanie sirolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe klasyfikowane do kodów ICD-10 C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego leku Rapamune. Wskazania te są więc zastosowaniem **off-label**.

[Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD 2010, ChPL Rapamune]

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **C34.9 – nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone)**

##### **Definicja**

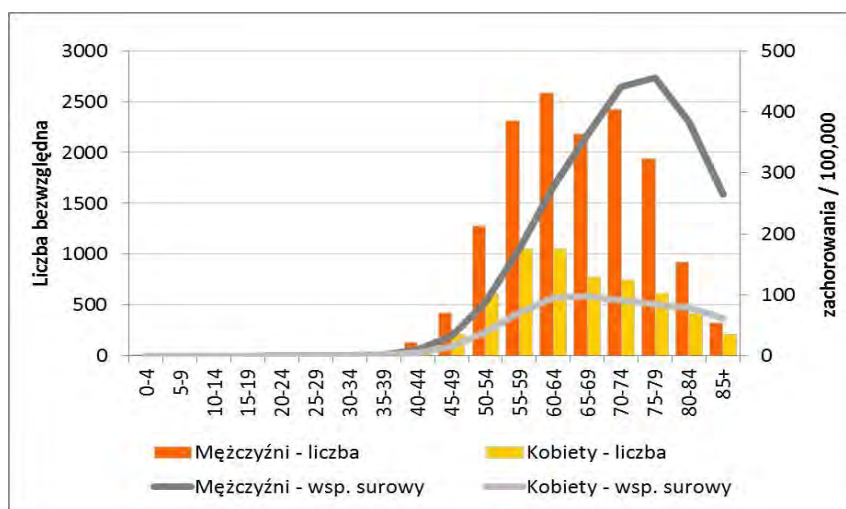
Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

##### **Epidemiologia**

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach rozpoznawany był u około 600 kobiet oraz u około 15 000 mężczyzn rocznie (standaryzowane współczynniki zachorowalności w 2010 r. wynosiły, odpowiednio, 16,9 i 52,2 na 100 000 osób). Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów - w 2010 r. zarejestrowano 22 374 zgonów, w tym 6 170 u kobiet i 16 204 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,3% i 56,2%). Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

[M.Krzakowski, K.Warzocha, 2013, KRN]

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia (rys. 1). Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia ( $455/10^5$ ), u kobiet zaś na przełomie szóstej i siódmej dekady życia ( $100/10^5$ ).



Rysunek 1. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>

### Etiologia i patogeneza

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (ok. 90% wszystkich zachorowań) oraz - w stopniu znacznie mniejszym - od niektórych chemicznych i fizycznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, chrom, azbest, nikiel, arsen, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych (związanych przede wszystkim z polimorfizmem genów uczestniczących w metabolizmie czynników rakotwórczych dymu tytoniowego i genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (ok. 40% - najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), drobnokomórkowy (ok. 15%), oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10%). Istnieje stała tendencja do zwiększenia udziału raków gruczołowych. Klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca wg WHO z 2004 roku (tabela poniżej) opiera się na kryteriach ustalonych na podstawie mikroskopowej oceny materiału pooperacyjnego, które w przypadku zaawansowanych nowotworów miały ograniczoną wartość. Rozszerzenie możliwości diagnostyki (w tym o możliwość uzależnienia interpretacji wyników badań mikroskopowych od metody uzyskania materiału) stanowiło uzasadnienie dla wprowadzenia w 2011 r. zmodyfikowanej klasyfikacji raków gruczołowych opracowanej przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (ang. International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwipochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuc (NDRP).

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Klasyfikacja

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca wg. Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brodawkowaty,</li> <li>• jasnokomórkowy,</li> <li>• z drobnych komórek,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawno komórkowy</li> </ul>
<b>Rak drobnokomórkowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony</li> </ul>
<b>Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana przedinwazyjna, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nietypowa hiperplazja gruczołowa,</li> <li>○ gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany),</li> <li>○ gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany)</li> </ul> </li> <li>• gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania <i>lepidic</i>, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu),</li> <li>• inne postacie gruczolakoraka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sygnetowatokomórkowy</li> </ul>
<b>Rak wielokomórkowy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z cechami neuroendokrynności,</li> <li>• mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności,</li> <li>• podstawnokomórkowy,</li> <li>• rak limfoepitelioidalny,</li> <li>• jasnokomórkowy</li> </ul>
<b>Rak gruczołowo - płaskonabłonkowy</b>	
<b>Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo – mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowato - komórkowego lub olbrzymiokomórkowego</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pleomorficzny,</li> <li>• wrzecionowatokomórkowy,</li> <li>• olbrzymiokomórkowy,</li> <li>• mięsakorak,</li> <li>• <i>blastoma</i> płuc</li> </ul>	
<b>Rakowiaki</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typowy,</li> <li>• atypowy</li> </ul>	
<b>Raki z gruczołów typu śliniankowego</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śluzowo – naskórkowy,</li> <li>• gruczołowo – torbielowaty,</li> <li>• inne</li> </ul>	
<b>Raki niesklasyfikowane</b>	

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologicznej złośliwości), który wyróżnia następujące stopnie: GX - różnicowanie niemożliwe do określenia, G1 - różnicowanie dobre, G2 - różnicowanie umiarkowane, G3 - różnicowanie niskie i G4 - różnicowanie nieobecne. Określenie stopnia histologicznej złośliwości ma ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji na temat wyboru leczenia.

### Rokowanie

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych oraz histologiczny typ — w przypadku NDRP — mają mniejsze znaczenie.

U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu istotne znaczenie rokownicze mają stan sprawności i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W zaawansowanym NDRP rokownicze znaczenie ma również stan niektórych genów (np. obecność aktywującej mutacji w genie EGFR w komórkach nowotworu oznacza lepsze rokowanie), a w DRP istotne są biochemiczne wskaźniki masy nowotworu [wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) przekłada się na gorsze rokowanie].

### Obraz kliniczny

Rak płuca często rozwija się w dużych oskrzelach, z radiograficzną manifestacją przywnekową. Postać obwodowa występuje rzadziej i jest typowa dla raka gruczołowego. Przerzuty raka płuca pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej.

### Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca.

### Badanie podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów (tabela poniżej) oraz odnośnie do czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy (szczególnie duże narażenie u osób powyżej 50. roku życia, palących powyżej 20 paczkołat i/lub narażonych na czynniki rakotwórcze), rodzinnego występowania nowotworów oraz narażenia zawodowego.

Tabela 2. Objawy raka płuca

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących);</li> <li>• Duszność;</li> <li>• Krwioplucie;</li> <li>• Ból w klatce piersiowej;</li> <li>• Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc;</li> <li>• Chrypka;</li> <li>• Zaburzenia połykania;</li> <li>• Ból w barku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból stawów;</li> <li>• Ogólne osłabienie;</li> <li>• Ubytek masy ciała;</li> <li>• Podwyższenie ciepłoty ciała;</li> <li>• Zaburzenia czucia powierzchniowego;</li> <li>• Objawy zakrzepowego zapalenia żył;</li> <li>• Inne objawy zespołów paranowotworowych.</li> </ul>

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy);
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza węzłów nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Ocena stanu sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki jest ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić, posługując się skalą Zubroda-WHO lub Karnofsky'ego.

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Badania obrazowe

Objawy radiograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno szczególnie nasuwać stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej w projekcjach przednio-tylnej i bocznej:

- cienia okrągłego;
- zmiany zarysu wnęki;
- zaburzeń powietrzności o charakterze rozedmy lub niedodmy;
- zmiany naciekowej.

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu, który może być umiejscowiony w okolicach o ograniczonej dostępności (szczyt płuca lub śródpiersie). Dlatego u chorych z podejrzanymi objawami należy dodatkowo wykonać badanie (KT) klatki piersiowej z użyciem kontrastu, które powinno dodatkowo obejmować jamę brzuszną do poziomu nadnerczy. W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie magnetycznego rezonansu (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia).

W przypadku obecności pojedynczego guzka w mięszu płucnym (średnica powyżej 1 cm) o nieznanym charakterze pomocne może być badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z KT (PET-KT). Badanie PET-KT ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub do obserwacji. Badanie PET-KT jest wskazane w ocenie nowotworu przed planowanym chirurgicznym leczeniem oraz radykalnym napromienianiem.

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem i oceny układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, LDH i glukozy) oraz badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań.

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Ocena patomorfologiczna

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują ocenę histologiczną wycinka pobranego w czasie fiberoskopii lub cytologiczną wymazu albo popłuczyn z oskrzeli. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela.

Obecnie w miarę możliwości preferuje się wykonanie badania histologicznego (np. biopsji przez ścianę klatki piersiowej z użyciem grubej igły w celu uzyskania materiału do badania histologicznego).

W przypadku braku możliwości uzyskania materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych metod zastosowanie znajdują metody alternatywne, do których zalicza się:

- badanie cytologiczne płwociny (badanie o niskiej czułości, wykonywane wyłącznie w sytuacjach braku możliwości wykonania bronchoskopii);
- biopsję węzłów chłonnych śródpiersia w czasie ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) lub wewnątrzprzetykowej (EUS, *eosphageal ultrasonography*);
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsję opłucnej;
- biopsję zmienionych obwodowych węzłów chłonnych;
- mediastinoskopię;
- mediastinotomię;
- bronchofiberoskopię fluorescencyjną z biopsją;
- torakoskopię;
- biopsję ogniska przerzutowego;
- torakotomię (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości).

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Ocena zaawansowania

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu:

- guza pierwotnego (cecha T),
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N),
- narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M).

W odniesieniu do guza pierwotnego bezwzględnie konieczne jest określenie jego wielkości i lokalizacji oraz stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przelyk).

Wykaz badań stosowanych w ocenie zaawansowania przedstawiono w tabeli poniżej. Łączna ocena cech T, N i M (tabela 4) pozwala na określenie stopnia zaawansowania klinicznego NDRP (tabela 5).

**Tabela 3. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuc**

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchofiberoskopia;</li> <li>RTG;</li> <li>KT lub MR;</li> <li>Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchofiberoskopia;</li> <li>KT lub MR;</li> <li>Mediastinoskopia;</li> <li>Mediastinotomia przymostkowa;</li> <li>PET-KT*;</li> <li>Badanie przedmiotowe i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych;</li> <li>Torakoskopia;</li> <li>EUS;</li> <li>EBUS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>USG lub KT jamy brzusznej;</li> <li>Biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu;</li> <li>KT lub MR mózgu (DRP - zawsze/NDRP - podejrzenie kliniczne);</li> <li>Scyntygrafia kości (DRP - planowane leczenie skojarzone**/NDRP - podejrzenie kliniczne);</li> <li>Obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego (DRP - planowane leczenie skojarzone/NDRP - nigdy rutynowo);</li> <li>PET-KT*;</li> <li>BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian.</li> </ul>

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

RTG — konwencjonalna rentgenografia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; EUS (*esophageal ultrasonography*) — przezprzełykowa ultrasonografia; USG — ultrasonografia; EBUS (*endobronchial ultrasonography*) — przezoskrzelowa ultrasonografia; PET — pozytonowa emisyjna tomografia

\*W ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-KT jest metodą uzupełniającą (ujemny wynik badania PET-KT uzasadnia rezygnację z mediastinoskopii nawet w przypadku stwierdzenia znamienne powiększonych węzłów chłonnych w badaniu KT; dodatni wynik badania PET-KT nie oznacza obecności przerzutów i w każdym przypadku wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą ultrasonografii). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-KT pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie nadnerczy). Podejrzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-KT nie jest bezwzględnie konieczne w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym. PET-KT jest badaniem przydatnym w ocenie zasięgu choroby u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP przed podjęciem decyzji o zastosowaniu radykalnej RTH lub CRTH.

\*\*Rutynowe wykonanie biopsji trepanacyjnej nie jest konieczne u chorych z prawidłową aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego, bez cech przerzutów do kości w badaniu scyntygraficznym i bez małopłytkowości.

**Tabela 4. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2009)**

Cecha	Charakterystyka
<b>T</b>	
<b>TX</b>	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym;
<b>T0</b>	Brak cech guza pierwotnego;
<b>Tis</b>	Rak <i>in situ</i> ;
<b>T1</b>	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych,
<b>T1a</b>	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm;
<b>T1b</b>	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm ;
<b>T2</b>	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej;</li> <li>naciekanie opłucnej trzewnej;</li> <li>towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca;</li> </ul>
<b>T3</b>	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej);</li> <li>przepona;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nerw przeponowy;</li> <li>• opłucna śródpiersiowa;</li> <li>• osierdzie;</li> </ul> lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia; lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca;
<b>T4</b>	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródpiersie;</li> <li>• serce;</li> <li>• wielkie naczynia;</li> <li>• tchawica;</li> <li>• nerw krtaniowy wsteczny;</li> <li>• przełyk;</li> <li>• kręgi;</li> <li>• ostroga główna;</li> </ul> lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca;
<b>N</b>	
<b>NX</b>	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych;
<b>N0</b>	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych;
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego);
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy;
<b>N3</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, w węzłach chłonnych pod mięśniem pochyłym przednim szyi lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza lub po stronie przeciwnej;
<b>M</b>	
<b>MX</b>	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych;
<b>M0</b>	Nieobecność przerzutów odległych;
<b>M1</b>	Obecność przerzutów odległych;
<b>M1a</b>	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia;
<b>M1b</b>	Przerzuty w odległych narządach .

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2009)

Stopień	Charakterystyka		
<b>Rak utajony</b>	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a, T1b	N0	M0
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
<b>IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b,	N2	M0
	T3	N1, N2	M0

	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

[M.Krzakowski, K.Warzocha, 2013]

### Ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego

Uzupełnieniem diagnostyki przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną radiochemioterapią RCTH lub radioterapią RTH powinna być ocena wydolności oddechowej na podstawie nadania spirometrycznego (określenie nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej, pojemności życiowej, maksymalnej wentylacji oraz ocena zdolności dyfuzyjnej i gazometrii) i badania wysiłkowego (test 6 minutowego chodu i test „drugiego piętra” oraz stanu układu sercowo-naczyniowego (elektrokardiografia i echokardiografia oraz - w uzasadnionych sytuacjach - elektrokardiografia i koronarografia).

[M.Krzakowski, K.Warzocha, 2013]

### Leczenie i cele leczenia

#### Rak niedrobnokomórkowy

Zasady ogólne:

- Leczenie miejscowe jest podobne we wszystkich typach histopatologicznych NDRP ale występują pewne różnice w terapii systemowej w zależności od podtypu, dlatego jego określenie jest obecnie wymagane.
- Główną rolę w radykalnej terapii NDRP odgrywa chirurgia (radioterapia jest mniej skuteczna).
- Wykonanie radykalnej resekcji guza jest możliwe wyłącznie u chorych z cechami T1-3N0-1 (tzw. operacyjny rak płuca). Postępowanie w grupie chorych T1-3N2 wzbudza kontrowersje. W tej grupie osób często stosuje się chemioterapię przedoperacyjną lub chemioradioterapię przedoperacyjną lub radykalną, ale nie wszyscy chorzy z cechą N2 (przerzuty do węzłów śródpiersiowych lub podostrogowych po stronie guza) po leczeniu wstępnym kwalifikują się do zabiegu operacyjnego. Chorzy z cechą T4 (guz nacieka narządy położone w śródpiersiu), N3 (przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub mięśnia pochyłego po stronie guza albo przerzuty do jakichkolwiek regionalnych węzłów chłonnych po przeciwnej stronie niż guz) lub M1 (przerzuty odległe) nie powinni być operowani (tzw. nieoperacyjny rak płuca). Wyjątek stanowią chorzy z cecha T4 zależną od występowania ogniska w innym płacie tego samego płuca, u których można wykonać pneumonektomię.
- Rak niedrobnokomórkowy należy do nowotworów o średniej chemiowrażliwości. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (częściowe i całkowite remisje) u chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym wynosi około 20–40%. W nieoperacyjnym NDRP chemioterapia jest jednak postępowaniem wyłącznie paliatywnym (tzn. ma ona poprawić jakość życia chorych i wydłużyć czas przeżycia).
- Ważną rolę, niezależnie od typu raka (NDRP - NSCLC non-small cell lung cancer i DRP - SCLC small cell lung cancer), odgrywa radioterapia paliatywna (przerzuty do mózgu, zespół żyły głównej górnej, przerzuty do kości z dolegliwościami bólowymi). U chorych z obturacją dróg oddechowych można zastosować wewnątrzoskrzelową brachyterapię lub inne metody udrażniania dróg oddechowych, przynoszące szybko zmniejszenie dolegliwości.
- Bardzo ważnym elementem leczenia chorych zarówno z NDRP jak i DRP jest staranne leczenie objawowe (BSC – *best supportive care*), którego celem jest poprawa jakości życia.
- Wykazano, że u chorych z guzami charakteryzującymi się określonymi zaburzeniami genetycznymi dużą aktywność wykazują leki ukierunkowane molekularnie (np. w przypadku mutacji aktywującej genu EGFR – erlotynib i gefitynib, w przypadku rearanżacji genu ALK i powstania genu fuzyjnego EML4-ALK – kryzotynib). Te zaburzenia dotyczą jednak zaledwie kilku procent chorych.

#### Stopień zaawansowania I i II

- U chorych z cechami T1–3N0–1 leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny (usunięcie płata płuca – labektomia, lub rzadziej całego płuca – pneumonektomia, w obu wypadkach wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi). Zasadnicze znaczenie ma więc właściwa kwalifikacja chorych do zabiegu torakochirurgicznego (bezwzględnie konieczna tomografia komputerowa klatki piersiowej), a także



ocena śródoperacyjna węzłów chłonnych. W Polsce jedynie u około 15–20% chorych możliwe jest wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego. Osoby te mają sznagę na wyleczenie z choroby nowotworowej, ale odsetek przeżyć 5-letnich wynosi w tej grupie średnio około 40%.

- Chorzy, którzy nie zgadzają się na leczenie operacyjne lub mają ogólnolekarskie przeciwwskazania do zabiegu, mogą być poddani radykalnej radioterapii, ale skuteczność tej metody jest znacznie mniejsza niż chirurgii i odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza 20%.
- Chemioterapia adiuwantowa (uzupełniająca) była w ostatnich latach oceniana w licznych kontrolowanych badaniach klinicznych. U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych jej zastosowanie zwiększa odsetek przeżyć odległych o 4-5%.
- U chorych z guzem u szczytu płuca (tzw. guz Pancoasta) i cechą przynajmniej T3 stosowana jest chemioradioterapia przedoperacyjna lub radykalna.

### Stopień zaawansowania IIIA

- Chorzy w tym stopniu zaawansowania w chwili rozpoznania choroby zazwyczaj nie mogą być poddani pierwotnej radykalnej operacji – zabieg jest możliwy tylko u chorych z cechą T3N1 (guz naciekający ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie lub położony bliżej niż 2 cm od ostrogi tchawicy, lub powodujący niedodmę całego płuca; przerzuty do węzłów okołoskrzelowych lub wnęki po stronie guza), T4N0–1 (wyłącznie gdy cecha T4 jest zależna od występowania ogniska w innym płacie tego samego płuca) i w wybranych przypadkach N2 (klinicznie bez limfadenopatii, a cechę N2 ustalono na podstawie badania pooperacyjnego).
- U chorych z podejrzeniem cechy N2 w obrazie tomografii komputerowej zalecane jest wykonanie mediastinoskopii lub PET w celu weryfikacji stanu węzłów chłonnych śródpiersia.
- U chorych z kliniczną cechą N2 należy rozważyć zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej lub chemioradioterapii radykalnej, w których celem jest zmniejszenie masy guza. Leczenie takie polega na podaniu 2–4 cykli chemioterapii wielolekowej, zawierającej cisplatynę w skojarzeniu z innym cytostatykiem i ewentualnie radioterapią. Następnie ocenia się odpowiedź na leczenie (tomografia komputerowa i ewentualnie ponownie mediastinoskopia i/lub PET). U części chorych poddanych chemioterapii wstępnej można następnie wykonać resekcję. Takie skojarzone postępowanie wydłuża czas przeżycia chorych, a nawet pozwala na uzyskanie u niektórych z nich wieloletniego przeżycia.
- U chorych, którzy pomimo zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, przeprowadza się radioterapię lub radiochemioterapię na obszar guza i węzłów chłonnych.
- Pooperacyjna radioterapia stosowana jest u chorych po resekcjach nieradykalnych i niekiedy u chorych z cechą N2.

### Stopień zaawansowania IIIB

- Nowotwór w tej grupie chorych (obecność cechy T4 wynikającej z naciekania śródpiersia lub cechy N3) jest nieoperacyjny, a celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia i łagodzenie objawów choroby. Rzadko u chorych T4N0-1 możliwy jest zabieg operacyjny po skutecznym leczeniu wstępnym (jak w stopniu IIIA). U chorych bez przeciwwskazań do radioterapii (takich jak obecność płynu w jamie opłucnej, naciekanie przez nowotwór dużych naczyń lub przelyku, cechy rozpadu w obrębie guza), w dobrym stanie sprawności, standardem postępowania jest stosowanie chemioradioterapii (sekwencyjnie lub jednocześnie) lub radioterapii.
- Pozostali chorzy są traktowani tak samo jak chorzy z nowotworem uogólnionym, czyli stosuje się u nich paliatywne leczenie systemowe i/lub leczenie objawowe.

### Stopień zaawansowania IV

- W leczeniu paliatywnym chorych z przerzutowym NDRP (cecha M1, w tym obecność nowotworowego wysięku w jamie opłucnowej) możliwe jest stosowanie chemioterapii, leczenia ukierunkowanego molekularnie, paliatywnej radioterapii oraz leczenia wyłącznie objawowego. Czas przeżycia pacjentów otrzymujących cytostatyki jest nieco dłuższy niż osób leczonych wyłącznie objawowo, choć w odniesieniu do ogółu chorych wydłużenie to jest nieznaczne (różnica w medianach – 3 miesiące).

## Rak drobnokomórkowy

### Zasady ogólne

- W DRP podstawowe znaczenie ma systemowe leczenie cytostatykami. Rak drobnokomórkowy jest bardzo wrażliwy na chemioterapię. Nie prowadzi ona jednak do wyleczenia, najpewniej z powodu wtórnej chemooporności komórek nowotworu. Uzyskiwanie remisje trwają na ogół krótko (kilka miesięcy), a nawroty cechuje zwykle chemooporność.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie w chorobie ograniczonej wynosi 70–90% (50% całkowitych remisji), a w postaci rozsianej około 60–70% (25% całkowitych remisji).

- W DRP metodą uzyskania kontroli miejscowego wyleczenia jest radioterapia, która ma eliminować komórki lekooporne (jej wykorzystanie jest więc możliwe wyłącznie u pacjentów z chorobą ograniczoną). Leczenie chirurgiczne DRP podejmuje się bardzo rzadko, ponieważ wykonanie zabiegu operacyjnego jest możliwe tylko wyjątkowo - zwykle gdy diagnoza jest stawiana przypadkowo (np. cień okrągły na zdjęciu RTG wykonanym z innych przyczyn).

### Postać ograniczona

- Tylko w tym stopniu zaawansowania DRP u niektórych chorych istnieje możliwość wyleczenia (lub wieloletniej remisji).
- U chorych stosuje się chemioterapię i jednocześnie jak najwcześniej radioterapię na obszar guza (zniszczenie komórek opornych na cytostatyki). Zmniejsza to prawdopodobieństwo powstania lekoopornych przerzutów odległych.
- Ze względu na objawy niepożądane towarzyszące chemioradioterapii takie postępowanie nie może być zastosowane u osób ze złym stanem sprawności oraz ze współistniejącymi poważnymi schorzeniami internistycznymi.
- U chorych, u których uzyskano remisję, stosuje się po zakończeniu chemioterapii efektywne napromienianie mózgu (radioterapia mózgu, w którym nie stwierdzono zmian przerzutowych), w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa późniejszego ujawnienia się przerzutów do mózgu.
- Takie postępowanie umożliwi uzyskanie u około 40% chorych przeżycia 2-letniego. W wybranych grupach chorych poddanych równoczesnej chemioradioterapii odsetek przeżyć 5-letnich wynosi przynajmniej 20%. Jednak w całej grupie pacjentów z postacią zlokalizowaną DRP mediana czasu przeżycia wynosi tylko 14-20 miesięcy.

### Postać rozległa

- Chorzy z takim stopniem zaawansowania DRP są leczeni bez założenia radykalności.
- Zasadniczą metodą jest chemioterapia. Jej zastosowanie pozwala jednak na wydłużenie czasu przeżycia o kilka miesięcy (mediana ok. 10 miesięcy). Przeżycia kilkuletnie zdarzają się wyjątkowo rzadko.
- U chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie systemowe napromienia się elektywnie mózg. Poza tym radioterapia może być zastosowana wyłącznie jako metoda paliatywna (przerzuty do mózgu i kości).

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

### Nie odnaleziono odrębnych informacji na temat metod leczenia typów nieokreślonych raka płuc.

### Rokowanie

Wg. opinii eksperckiej uzyskanej od Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc Prof. dr hab. n. med. Haliny Batury-Gabryel: „Wyniki leczenia raka płuca są złe. Tylko około 13-15% chorych przeżywa 5 lat. Nadal trwają badania kliniczne leków w celu poprawy skuteczności terapii”.

[Opinia ekspercka: H.Batura – Gabryel]

**C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;****C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa;****C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone);****C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej;****C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)****Definicja**

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

[Szadowska 2013]

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

[WHO 2002]

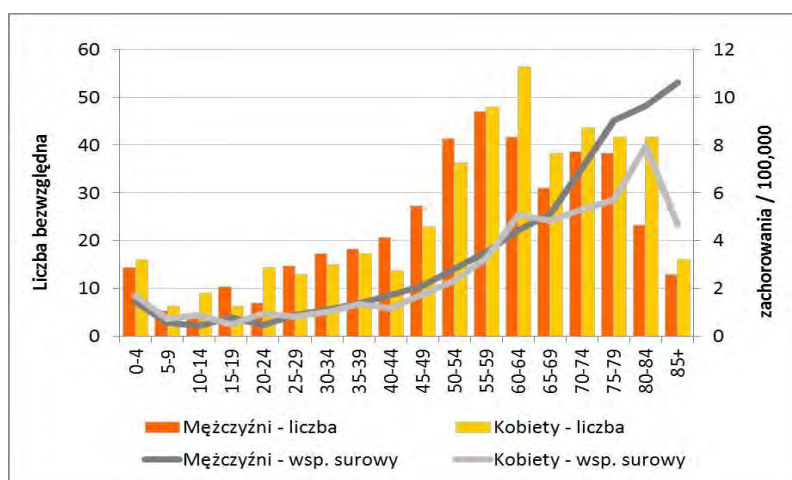
Mięsaaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaaki 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% mięsaaków występuje na kończynach. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej.

[CMKP 2011, A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

**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]

Wg danych KRN, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C48-C49) wynosiła w 2010 r. 921, z czego 457 u mężczyzn i 464 u kobiet. W 2010 r. odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1,8/100 000, natomiast wskaźnik zgonów na 100 000 mieszkańców w tym samym roku wyniósł 0,9. 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 (Rys. 2).



**Rysunek 2. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku**

<http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanek-miekkich-c48-c49/>

Wg szacunków uzyskanych od eksperta klinicznego - [REDACTED] - liczba nowych przypadków ocenianych wskazań w ciągu roku wynosi 0,2/mln, a chorobowość > 50 przypadków.

Aż 15% mięsaków występuje u dzieci i guzy te stanowią około 7% nowotworów wieku dziecięcego (najczęściej jest to *rhabdomyosarcoma embryonale*).

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

### Etiologia i patogeneza

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

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

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

**Tabela 6. Czynniki predysponujące w MTM**

Choroby ułatwiające	Czynniki środowiskowe	Zaburzenia genetyczne
<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekły obrzęk chłonny;</li> <li>Choroby z immunodepresją;</li> <li>Choroby wirusowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Napromienianie;</li> <li>Związki chemiczne (thorotrast, PCV, herbicydy, pestycydy, „Agent Orange”);</li> <li>Ciała obce, urazy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiakowłóknikowatość (typ NF1);</li> <li>Nerwiakowłóknikowatość ośrodkowego układu nerwowego (typ NF2);</li> <li>Zespół Li- Fraumeni’ego;</li> <li>Zespół Wernera.</li> </ul>

[M.Krzakowski 2006]

### Histoklinika

Złośliwość mięsaków wyraża się skłonnością do wznów miejscowych i tworzenia przerzutów. Przerzuty następują głównie drogą krwionośną do płuc, rzadko stwierdza się przerzuty drogami limfatycznymi do węzłów chłonnych.

Lokalizacja mięsaków odpowiada najczęściej dużym masom tkanek miękkich, głównie mięśni (uda, pośladki, obręcz barkowa z kończyną górną). Tak jest w przypadku tłuszczakomięsaków czy też włókniakomięsaków histocytnych (MFH, *malignant fibrous histiocytoma*).

Inne lokalizacje:

- nierzadką, specyficzną klinicznie i rakowniczo jest lokalizacja w przestrzeni zaotrzewnowej;**
- mięśniakomięsak prążkowano komórkowy u dzieci występuje często w strukturach głowy, lub w narządach miednicy mniejszej;
- mięsak maziówki typowo występuje w okolicach dużych stawów;
- do tych lokalizacji należy dodać umiejscowienia narządowe – pierwotne mięsaki mogą powstać w każdym narządzie wewnętrznym.

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

**Tabela 7. Częstość umiejscowień MTM**

	ACSS	CO – I Wa - wa
Głowa i szyja	8,9 %	8,3%
<b>Tułów</b>	<b>17,9%</b>	<b>4,9%</b>
Kończyna górna	13,1%	29,9%
Kończyna dolna	46,4%	56,9%
<b>Przestrzeń zaotrzewnowa</b>	<b>12,5%</b>	-
Inne	1,3%	-

ACSS-American Cancer Society Study (4550 chorych); CO – I Wa - wa – Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie (267 chorych)

[M.Krzakowski 2006]

W tabeli poniżej wskazano najczęściej spotykane nowotwory tkanek miękkich.

**Tabela 8. Najczęściej spotykane nowotwory tkanek miękkich**

Typ tkanki	Nowotwory złośliwe	Nowotwory łagodne
Łączna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Włókniakomięsak;</li> <li>• Włókniakomięsak skóry guzowaty;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Włókniak, bliznowiec;</li> <li>• Włókniakowatość;</li> <li>• Zapalenie powięzi guzowate;</li> </ul>
Tłuszczowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tłuszczakomięsak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dobrze zróżnicowany,</li> <li>○ śluzowaty,</li> <li>○ okrągłokomórkowy,</li> <li>○ wielopostaciowy,</li> <li>○ źle zróżnicowany,</li> <li>○ typ mieszany ,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tłuszczak;</li> <li>• Włókniakotłuszczak;</li> <li>• Naczyniakotłuszczak;</li> <li>• Tłuszczak śródmięśniowy;</li> <li>• Tłuszczak rzekomy;</li> <li>• Naczyniakomięśniakotłuszczak (o lokalizacji nerkowej);</li> <li>• Tłuszczak szpiku;</li> <li>• Tłuszczakowatość embrionalna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tłuszczak płodowy;</li> </ul> </li> <li>• Tłuszczaki mnogie;</li> </ul>
Mięśnie gładkie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięsak gładkokomórkowy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięśniak gładkokomórkowy;</li> <li>• Naczyniakomięśniak,</li> <li>• Mięśniak gładkokomórkowy <ul style="list-style-type: none"> <li>○ epitelioidalny,</li> <li>○ z komórek „dziwaczných”;</li> </ul> </li> </ul>
Mięśnie prążkowane	<p>Mięsak prążkowanokomórkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ płodowy;</li> <li>○ pęcherzykowy;</li> <li>○ wielopostaciowy;</li> <li>○ typ mieszany;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięśniak prążkowanokomórkowy;</li> </ul>
Naczynia krwionośne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięsak naczyń krwionośnych śródbłonna;</li> <li>• Mięsak naczyń krwionośnych z pericytów;</li> <li>• Mięsak naczyń krwionośnych;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Śródbłoniak naczyń krwionośnych;</li> <li>• Mięśniak naczyń krwionośnych z pericytów;</li> <li>• Naczyniak krwionośny: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ włósniczkowy,</li> <li>○ jamisty,</li> <li>○ żylny,</li> <li>○ groniasty,</li> <li>○ śródmięśniowy,</li> <li>○ uogólniony,</li> </ul> </li> <li>• naczyniakowatość;</li> <li>• kłębczak;</li> <li>• naczyniakomięśniak;</li> <li>• ziarniniak ropny</li> </ul>

Naczynia chłonne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naczyniakomięsak limfatyczny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naczyniak limfatyczny <ul style="list-style-type: none"> <li>włośniczkowy,</li> <li>jamisty,</li> <li>torbielowaty,</li> </ul> </li> <li>Naczyniakomięśniak limfatyczny;</li> <li>Mięśniakowatość naczyń limfatycznych;</li> </ul>
Maziówkowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mięsak maziówkowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>dwufazowy,</li> <li>jednofazowy,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maziówczak;</li> </ul>
Międzybłonek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Międzybłoniak złośliwy: <ul style="list-style-type: none"> <li>epitelioidalny,</li> <li>włóknisty,</li> <li>dwufazowy,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Międzybłoniak;</li> </ul>
Nerwy obwodowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiakomięsak;</li> <li>Guz neuroektodermalny obwodowy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiak;</li> <li>Nerwiakowłókniak;</li> <li>Słoniak nerwowy;</li> <li>Nerwiakowłókniakowatość;</li> </ul>
Zwoje współczulne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiak zarodkowy;</li> <li>Nerwiak zwojowy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwojak;</li> </ul>
Struktury przyzwojowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyzwojak chromochłonny;</li> <li>Guz kłębka szyjnego;</li> <li>Nerwiak przyzwojowy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nerwiak przyzwojowy;</li> <li>Przyzwojak;</li> </ul>
Mezenchyma niezróżnicowana	<ul style="list-style-type: none"> <li>Śluzakomięsak;</li> <li>Mięsak mezenchymalny;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Śluzak;</li> <li>Mezenchymona;</li> </ul>
Zarodkowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Struniak</li> </ul>	-
Rozrodcza pozagonalna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teratocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma embryonale,</li> <li>Chorion carcinoma,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teratoma</li> </ul>
Histogeneza nieznana	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mięsak pęcherzykowy;</li> <li>Chrzęstniakomięsak;</li> <li>Kostniakomięsak;</li> <li>Guz olbrzymiokomórkowy;</li> <li>Mięsak histiocytarny włóknisty;</li> <li>Mięsak jasnokomórkowy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwojokoglejak;</li> <li>Chrzęstniak;</li> <li>Kostniak cz. miękkich;</li> <li>Guz Paciniego;</li> </ul>

[M.Krzakowski 2006]

### Obraz kliniczny

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

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

## Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje:

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

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

## Leczenie i cele leczenia

- Podstawowe znaczenie ma radykalne leczenie chirurgiczne. Mięsaکی należy wycinać w jednym bloku tkankowym wraz z przedziałem mięśniowym (nacieczone mięśnie powinny być wycięte w całości) i pęczkami naczyniowo-nerwowymi, z odpowiednio szerokim marginesem tkanek zdrowych. Błędem jest „wyluszczenie” guza z otaczającej go pseudotorebki, gdyż prowadzi to do wznów;
- Amputacja kończyny wykonywana jest w przypadku naciekania kości, dużych pni nerwowych i głównych naczyń oraz w przypadkach lokalizacji pozaprziedziałowych (np. okolice stawów) lub przekraczających granice jednego przedziału mięśniowego;
- Wykonanie radykalnej metastazektomii u chorych z przerzutami krwiopochodnymi do płuc ma wpływ na wydłużenie życia chorych;
- Mięsaکی nieoperacyjne (np. guzy naciekające kręgosłup, kość krzyżową) powinny być leczone napromienianiem. Podobnie jest przy istnieniu przeciwwskazań medycznych do operacji lub braku zgody na zabieg;
- W przypadku niektórych mięsaków o wysokim stopniu złośliwości histologicznej lub po wycięciu dużych guzów stosuje się radioterapię pooperacyjną;
- Paliatywna chemioterapia jest stosowana w nieoperacyjnych mięsakach. Najczęściej stosowane są doksorubicyna, dakarbazyna lub ifosfamid. W DFSP, w którym dochodzi do nadmiernej aktywacji PDGFR przez nieprawidłowy ligand, skutecznym jest imatynib.

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

**Tabela 9. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanek miękkich**

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Radioterapia*	Chemioterapia*
I	+	-	-
II	+	+	-
III	+	+	+?
IV	?+	?	+

\* Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych, z wyjątkiem uzupełniającej RTH pooperacyjnej lub RTH paliatywnej

? - indywidualizacja postępowania

[PTOK 2013]

## Rokowanie

Rokowanie zależy od:

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

[A.Szadowska, P.Sowa, P. Potemski, 2013]

**Tabela 10. Współczesne wyniki leczenia chorych na MTM przestrzeni zaotrzewnowej u dorosłych**

Badanie	Liczba chorych	Odsetek chorych poddanych radykalnej resekcji	5-letnie przeżycia wolne od nawrotu miejscowego	5-letnie przeżycia całkowite
Lewis i wsp. 1998	500	80%	59%	70%
Jaques 1990	114	65%	49%	Nie podano
Stoeckle 2001	165	65%	48%	46%
Hassan 2004	97	78%	44%	51%
Dziewirski 2006	87	66%	51%	55%
Grochi i WSP 2009	152	90%	71%	60%
Bonvalot i wsp. 2009	382	90%	49%	57%

[M.Krzakowski 2006]

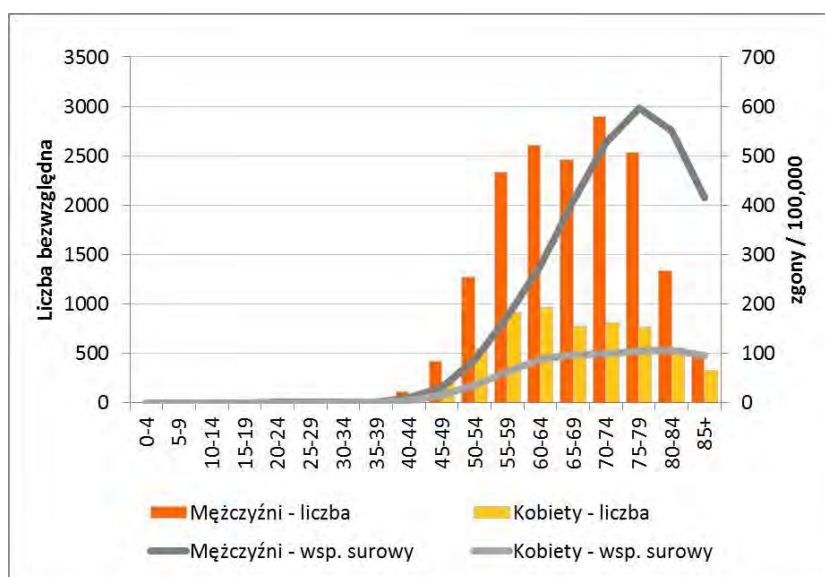
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%.

[KRN]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

#### **C34.9 – nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone)**

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca występuje po 50 roku życia (zaledwie 5% zgonów odnotowano w młodszym wieku), przy czym ponad 50% zgonów odnotowano po 65 roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w siódmej dekadzie życia, u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od piątej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 70 roku życia u mężczyzn i kobiet (odpowiednio około  $600/10^5$  i  $100/10^5$ ).

**Rysunek 3. Umieralność na raka płuca w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku**

<http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 54,1 i 16,2.







W swojej opinii, Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc Prof. dr hab. n. med. H. Batura-Gabryel podkreśliła, że standardy leczenia raka płuca są zależne od typu histologicznego oraz linii leczenia. Nie wskazała konkretnych substancji czynnych, które mogłyby być stosowane w typach nieokreślonych.

[Źródło: stanowisko eksperckie – Prof. dr hab. n. med. H. Batura-Gabryel]

Z podanych wyżej względów **trudno wskazać jednoznacznie komparator dla sirolimusu w rozpoznaniu C34.9**, można jedynie stwierdzić, że bez względu na typ histologiczny najpowszechniej w raku płuca stosowana jest cisplatylna. Należy jednak podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas gdy **nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.**

**C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;**

**C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa;**

**C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone);**

**C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej;**

**C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone)**

W piśmiennictwie nie jest wprowadzone rozróżnienie dotyczące terapii ze względu na umiejscowienie nowotworu tkanki łącznej i tkanki miękkiej; różnice w sposobach leczenia wynikają w większości z podtypów MTM. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych chemioterapia określana jest jako pomocniczy element terapeutyczny, zwłaszcza podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej **doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna**) w terapii skojarzonej lub w monoterapii.

Wg eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], „stosowanie sirolimusu (...) było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań mięsaków tkanek miękkich, dla którego nie ma jednak odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu PEComa (nowotwór z epitelioidnych komórek przynaczyniowych - *perivascular epithelioid cell tumor*) i tylko dla tego nowotworu tkanek miękkich istnieje zasadność stosowania sirolimusu w przypadkach zaawansowanych. Jak dotąd, w zaawansowanych nowotworach z grupy PEComa nie udowodniono skuteczności leczenia systemowego, opartego o klasyczną chemioterapię. Konieczne jest opracowanie nowych terapii ukierunkowane molekularnie. Stąd można uznać, że **brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane PEComa**, poza inhibitorami mTOR. W przypadku przerzutowych mogą być jedynie podejmowane próby terapii opartej na antracyklinach.

Poniżej przedstawiono interwencje refundowane w Polsce w ramach chemioterapii standardowej w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C49, C49.9, C49.3, C48 i C48.0, C34.9 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

**Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach**

Subst. czynna	Nazwa, postać dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit finansowania	Przedmiotowe wskazania objęte refundacją	Odpłatność pacjenta
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiolka a 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C48, C48.0	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,90	19,85	14,46	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	43,37	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	130,10	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

	do infuzji, 450 mg							
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,98	49,34	43,37	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	123,90	130,10	130,10	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,90	130,10	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	43,37	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,20	173,47	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46	C49,C49.9, C49.3, C48,	Bezpłatnie

	wstrzykiwań, 10 mg/ml						C48.0, C34.9	
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	C49,C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,60	22,68	22,68	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,80	39,69	39,69	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,50	70,88	70,88	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

	do infuzji, 1 mg/ml							
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanychwskazaniach na dzień wydania decyzji	3,20
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie

Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	77,50	81,38	81,38	C49, C49.9,C49.3,C48, C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	228,42	239,84	226,80	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	857,84	900,73	900,73	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	2 247,70	2 360,09	1 587,60	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	246,02	258,32	226,80	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	997,27	1 047,13	907,20	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	1 053,97	1 106,67	1 106,67	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	226,80	238,14	238,14	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	453,60	476,28	476,28	C48.0	Bezpłatnie



	do infuzji, 20 mg/ml							
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2ml	1013.0, Docetaxelum	64,80	68,04	68,04	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	486,00	510,30	510,30	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	864,00	907,20	907,20	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6 ml	1013.0, Docetaxelum	1 296,00	1 360,80	1 360,80	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	1 728,00	1 814,40	1 814,40	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	1013.0, Docetaxelum	1 944,00	2 041,20	2 041,20	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C48.0	Bezpłatnie
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	1013.0, Docetaxelum	70,92	74,47	74,47	C48.0	Bezpłatnie

	do infuzji, 20 mg/0,5ml							
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml	1013.0, Docetaxelum	283,69	297,87	297,87	C48.0	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10.93	11,48	9,07	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. liof	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 836,00	1 927,80	1 927,80	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,21	45,36	45,36	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie

Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,40	90,72	90,72	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,80	181,44	181,44	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja irozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do	2 zest. a 3 fiol. (1proszek +1 liposomy + 1 bufor), (2zest. a 1 fiol. dla każdego z 3komponentów)	1014.1, Doxorubicinum	4 297,32	4 512,19	4 512,19	C49,C49.9, C49.3,C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie

Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	68,04	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	97,20	102,06	102,06	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	189,00	198,45	198,45	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100ml	1015.0, Epirubicinum	378,00	37,42	37,42	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	361,80	379,89	379,89	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	723,60	759,78	759,78	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	367,20	385,56	385,56	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	1015.0, Epirubicinum	32,40	34,02	34,02	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	22,68	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	45,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	90,72	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	1020.0, Gemcitabinum	140,40	147,42	147,42	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	170,50	179,03	104,33	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	372,60	391,23	208,66	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	64,10	67,31	67,31	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. a 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	37,80	39,69	20,87	C49, C49.9, C49.3, C48.0,C34.9	Bezpłatnie

	200 mg							
Gemcitabinum	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	1020.0, Gemcitabinum	189,00	198,45	104,33	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	37,80	39,69	20,87	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	189,00	198,45	104,33	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	378,00	396,90	208,66	C49, C49.9, C49.3, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	1022.0, Idarubicinum	575,10	603,86	603,86	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. po 5 ml	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	301,93	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. po 10 ml	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	603,86	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Imatinibum	Imakrebin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	3 024,00	3 175,20	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imakrebin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	6 048,00	6350,40	5 182,38	C49	Bezpłatnie

Imatinibum	Imatenil, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	2467,80	2 591,19	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	4 936,68	5 183,51	5 182,38	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	2 484,68	2 608,20	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	4 914,00	5159,70	5159,70	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imatinib Teva, tabl. powl., 100mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	3 141,60	3 298,68	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	6 282,20	6 597,36	5 182,38	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	2 700,00	2 835,00	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	5 400,00	5 670,00	5 182,38	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	3 240,00	3 402,00	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	6 480,00	6 804,00	5182,38	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Telux, kaps., 100 mg	60 szt.	1064.1, Imatynib -2	2 970,00	3 118,50	2 591,19	C49	Bezpłatnie
Imatinibum	Telux, kaps., 400 mg	30 szt.	1064.1, Imatynib -2	5 940,00	6 237,00	5 182,38	C49	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	1025.0, Irinotecanum	1966	2064,26	2064,26	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani	Irinotecan Accord, koncentrat do	1 fiol. a 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	C49, C49.9, C49.3, C48,	Bezpłatnie



hydrochloridum trihydricum	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml						C48.0,C34.9	
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,8	68,04	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2ml	1025.0, Irinotecanum	37,8	36,69	36,69	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5ml	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15ml	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie

Irinotecani hydrochloridum Trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15ml	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25ml	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Isotretinoinum	Isoderm, kaps. miękkie, 10 mg	30 kaps.	1097.0, Isotretinoinum	43,20	45,36	34,02	C48, C48.0	Bezpłatnie
Isotretinoinum	Isoderm, kaps. miękkie, 20 mg	30 kaps.	1097.0, Isotretinoinum	64,80	68,04	68,04	C48, C48.0	Bezpłatnie
Lanreotidum	SOMATULINE PR, proszek rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	1026.0, analogi somatostatyny	2 148,12	2 255,53	1 382,92	C34.9	Bezpłatnie
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	1026.0, analogi somatostatyny	2 676,67	2 810,50	2 765,83	C34.9	Bezpłatnie
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	1026.0, analogi somatostatyny	3 568,54	3 746,97	3 746,97	C34.9	Bezpłatnie
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.a 0,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	4 460,40	4 683,42	4 683,42	C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,16	26,85	26,85	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty -	26,89	34,96	34,96	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20

			metotreksat do stosowania podskórnego					
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	40,33	51,08	51,08	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz (1 ml)	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	53,77	66,61	66,61	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz (1,25 ml)	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	67,23	82,15	82,15	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	80,67	97,43	97,43	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	3,20
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	120.2, Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	30,82	39,09	35,80	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	6,49
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w	1 amp-strzyk. a	120.2, Lek przeciwnowotworowe i	45,14	56,13	53,70	C49, C49.9, C49.3, C48,	5,63

	ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	0,3 ml	immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego				C48.0,C34.9	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	58,59	71,67	71,60	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	3,27
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	72,04	87,20	87,20	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	3,20
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,54	11,54	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,54	11,54	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	5,33
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl.,5 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	21,89	21,89	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl.,5 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	16,18	21,89	21,89	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	10,67

			antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego					
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	41,57	41,57	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	41,57	41,57	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	21,33
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	21,90	21,90	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	21,90	21,90	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	10,67
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	79,33	79,33	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	79,33	79,33	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	42,67
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	62,10	65,21	63,28	C34.9	Bezpłatnie

	sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg							
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56	C34.9	Bezpłatnie
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	C34.9	Bezpłatnie
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	C34.9	Bezpłatnie
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	5 241,24	5 503,30	5 503,30	C34.9	Bezpłatnie
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	3 763,04	3 951,19	3 951,19	C34.9	Bezpłatnie
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2 160,00	2 268,00	1 975,60	C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	54,00	56,70	54,70	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira,	1 fiol. a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C49, C49.9, C49.3, C48,	Bezpłatnie

	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml						C48.0, C34.9	
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	291,60	306,18	306,18	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	97,20	102,06	102,06	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	313,20	328,86	328,86	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	43,20	45,36	45,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	216,00	226,80	226,80	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50ml	1032.0, Paclitaxelum	432,00	453,60	453,60	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,20	505,20	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 30 mg	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	71,44	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	1032.0, Paclitaxelum	226,80	238,14	238,14	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	1 026,86	1 078,20	1 021,90	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	102,19	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6	1 fiol. a 16,67ml	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	329,31	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie



	mg/ml							
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	1036.0, Tamoxifenum	17,28	18,14	10,5	C49, C49.9, C49.3	Bezpłatnie
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	1036.0, Tamoxifenum	10	10,5	10,5	C49, C49.9, C49.3	Bezpłatnie
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	577,80	606,69	551,12	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1037.0, Thiotepa	3 499,20	3 674,16	3 674,16	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	453,15	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum doustnie	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum doustnie	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	1 544,40	1 621,62	1 621,62	C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	1038.1, Topotecanum inj.	97,20	102,06	102,06	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu	1 fiol.	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	656,28	656,28	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

	do infuzji, 4 mg							
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	1 836,00	1 927,80	1 927,80	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	810,00	850,50	850,50	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol. a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	2 592,00	2 721,60	2 721,60	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	102,60	107,73	107,73	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	1038.1, Topotecanum inj.	205,20	215,46	215,46	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	313,20	328,86	328,86	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	103,20	103,20	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Topotecanum wstrzyknięcie	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie

Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1041.0, Vincristinum	26,19	27,50	27,50	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1041.0, Vincristinum	125,71	132,00	132,00	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/m	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	648,40	612,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/m	10 fiol.a 5ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2 916,00	3 061,80	3 061,80	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	745,20	782,46	612,36	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1 490,40	1 564,92	1 564,92	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	64,80	68,04	61,24	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0,C34.9	Bezpłatnie

Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	291,60	306,18	306,18	C49, C49.9, C49.3, C48, C48.0, C34.9	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	27,00	28,35	28,35	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	108,00	113,40	113,40	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	518,40	544,32	544,32	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	756,00	793,80	793,80	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	972,00	1 020,60	1 020,60	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	1 447,20	1 519,56	1 519,56	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	218,16	229,07	150,82	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	1 090,80	1 145,34	754,11	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	2 727,00	2 863,35	1 885,28	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	1 527,12	1 603,48	1 055,75	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	1 963,44	2 061,61	1 357,40	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,27	37,71	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	718,20	754,11	754,11	C49, C49.9, C49.3, C48.0	Bezpłatnie

Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 005,48	1 055,75	1 055,75	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 292,76	1 357,40	1 357,40	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 795,50	1 885,28	1 885,28	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	718,20	754,11	754,11	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 005,48	1 055,75	1 055,75	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 292,76	1 357,40	1 357,40	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie
Temozolomidum	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	1080.0, Temozolomidum	1 795,50	1 885,28	1 885,28	C49, C49.9, C49.3,C48.0	Bezpłatnie

[Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032785>]

Do ocenianych kodów ICD-10 odnoszą się także programy lekowe:

- „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 **C48, C49**)” – przewidujący stosowanie trabectedyny;
- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, **C48**)” - przewidujący stosowanie sunitynibu i imatynibu;
- „Leczenie zaawansowanego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP) (ICD-10 C44, **C49**)” - przewidujący stosowanie imatynibu.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca znajduje zastosowanie program odnoszący się ogólnie do kodu **C34** - „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, określający zasady stosowania pemetreksedu, docetakselu, gefitynibu i erlotynibu.



W ciągu 4 do 8 tygodni, należy stopniowo odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml.

Rapamune należy podawać z kortykosteroidami.

U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne, albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie produktu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.

**Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDAKTOWANE], we wskazaniach pozarejestacyjnych C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 sirolimus należy podawać doustnie w dawce: 4 mg/d a następnie w zależności od stężenia leku w surowicy, aż do czasu progresji choroby (brak danych dla wskazania C34.9).**

- **Sposób podawania:** Leczenie produktem Rapamune powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa.

- **Informacje dotyczące mechanizmu działania:** Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.

- **Przeciwwskazania:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.

- **Ostrzeżenia:**

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcia, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

[ChPL Sirolimus,

WHO DDD [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AA10&showdescription=yes](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA10&showdescription=yes); (data dostępu 20.01.2014 r.)

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

#### Status leku sierocego

Dnia 30 sierpnia 2011 r. Komisja Europejska przyznała sirolimusowi status leku sierocego, w leczeniu **chronicznego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka (EU/3/11/898)** oraz dnia 13 listopada 2013 r. w **prewencji dysfunkcji tętniczo-żylnych u pacjentów, u których chirurgicznie wytworzono połączenie naczynia tętniczego z żylnym w celu zapewnienia dostępu naczyniowego do hemodializy (EU/3/13/1204).**

#### Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Rapamune został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 13 marca 2001 r. Dostępnych jest 7 prezentacji leku: 1 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka zawierająca 60 ml (nr pozwolenia EU/1/01/171/001), 1 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/007 oraz EU/1/01/171/008), 2 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/009 oraz EU/1/01/171/010), 0,5 mg, tabletki drażowane, blistry po 30 i 100 tabletek (nr pozwolenia EU/1/01/171/013 oraz EU/1/01/171/014).

Sirolimus w postaci roztworu doustnego 1 mg/ml został dopuszczony do obrotu w USA dnia 15 września 1999 r., natomiast tabletki doustne 0,5 mg, 1 mg i 2 mg dopuszczono 25 sierpnia 2000 r. (produkt leczniczy Rapamune). Lek jest wskazany w leczeniu immunosupresyjnym u pacjentów >13 r.ż. poddawanych przeszczepowi nerki.

[ChPL Rapamune]

<http://leki.urpl.gov.pl/files/Rapamune.pdf> (data dostępu 13.01.2014 r.);

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h171.htm>

(data dostępu 13.01.2014 r.);

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human\\_orphan\\_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/09/human_orphan_000964.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 13.01.2014 r.);

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human\\_orphan\\_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/12/human_orphan_001283.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 13.01.2014 r.);

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RAPAMUNE> (data dostępu 9.01.2014 r.).

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Rapamune jest wskazany w **profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki**, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.

[Źródło: ChPL Rapamune]

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Podanie **sirolimusu** w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

**C34.9 nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone);**

**C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;**

**C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa;**

**C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone);**

**C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej;**

**C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone).**

[korespondencja MZ]

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym.

[ChPL Rapamune]

Prof. dr hab. n. med. H. Batura-Gabryel w swoim stanowisku dotyczącym rozpoznania C34.9 nie odniosła się do innych potencjalnych zastosowań sirolimusu. Natomiast zgodnie z informacją uzyskaną od eksperta – [redacted] odnośnie pozostałych wskazań „stosowanie sirolimusu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań mięsaków tkanek miękkich (kody ICD–10: C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, z wyłączeniem GIST), dla którego nie ma odrębnego jednak kodu ICD-10, czyli nowotwór typu PEComa (nowotwór z epitheloidalnych komórek przynaczninowych – perivascular epithelioid cell tumor) i tylko dla tego nowotworu tkanek miękkich istnieje zasadność stosowania sirolimusu w przypadkach zaawansowanych. Dla pozostałych typów histopatologicznych mięsaków tkanek miękkich nie ma wystarczających dowodów medycznych”.

[stanowisko eksperckie – [redacted]]



## 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Sirolimus był już przedmiotem oceny AOTM, ale we wskazaniach innych niż oceniane. Stanowiska i rekomendacje wydane w odniesieniu do tej substancji czynnej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące sirolimusu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Rekomendacja nr 87/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011 r.</b> w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej - profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®).</p> <p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</b> w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem”.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 376/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: sirolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; w szczególności u pacjentów z cytopenią w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporną na stosowanie steroidów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej steroidoterapii w wysokich dawkach”.</p>	<p>Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	<p><b>Uzasadnienie:</b> „Sirolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (<i>ang. mammalian Target Of Rapamycin</i>) w konsekwencji prowadząc do zahamowania aktywacji limfocytów, prowadzącego do immunosupresji. U pacjentów z ALPS, szczególnie w celu leczenia cytopenii, stosuje się immunosupresję. Stosowanie kortykosteroidoterapii jest zalecane przy okresowym występowaniu choroby, jednak w przewlekłej chorobie jest zbyt toksyczną metodą leczenia. Najskuteczniejszymi niesteroidowymi lekami stosowanymi u dzieci z ALPS są mykofenolan mofetylu i <b>sirolimus</b>”.</p>	
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.</b> w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, <b>sirolimus</b>, takrolimus</li> <li>- stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia - w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus (...)</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Powyższe leki stosowane są w leczeniu immunosupresyjnym, wchodzą w skład schematów immunosupresyjnych po przeszczepianiu. Duża gama leków pozwala na lepszą indywidualizację terapii. Brak możliwości zastosowania odpowiedniej immunosupresji, z powodu braku refundacji może spowodować wzrost liczby chorych tracących przeszczep.</p> <p>Praktyka kliniczna, istniejące dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych uzasadniają stosowanie tych leków.</p> <p>Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek:</p> <p>Podstawowymi lekami są - obok cyklosporyny i glikokortykoidów - pochodne kwasu mykofenolowego (zalecenia stosowania w przeszczepie kończyny i rogówki Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego - PTT z 2012 r.) i takrolimus (zalecenia PTT 2012 – przeszczep kończyny). Ewerolimus i <b>sirolimus</b> stosowane są u pacjentów z wysokim ryzykiem wznowy nowotworu lub nietolerancji na cyklosporynę lub takrolimus. Stosowanie</p>	<p>Prezes Agencji przychylił się do Opinii Rady Przejrzystości</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	takrolimusu, ewerolimusu i sirolimusu znajduje się w zaleceniach PTT z 2012 r.”	
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 11 czerwca 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w hematologii i hematoonkologii, kardiologii, transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PL-460-14444-21/GB/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenie:</b> „Rada nie była w stanie szczegółowo ustosunkować się odrębnie do każdej z 27 pozycji wymienionych w załączonych tabelach, ze względu na konieczność rozpatrzenia tematów w bardzo krótkim czasie (14 dni od daty wpłynięcia zlecenia) oraz konieczność rozpatrzenia innych tematów. Rada zwraca uwagę na to, że art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w ust. 2 mówi o tym, że Rada Przejrzystości wydaje opinię w terminie 14 dni, biorąc pod uwagę w szczególności istotność stanu klinicznego, w którym ma być stosowany lek. W ustępie tym mowa jest zatem o leku, a nie o wielu lekach stosowanych w różnych jednostkach chorobowych. Zwracamy uwagę na to, że stanowisko wszystkich ekspertów klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL omawianych 27 pozycji było pozytywne. Jednocześnie Rada ponownie zwraca uwagę na konieczność uregulowania prawodawstwa dotyczącego stosowania i finansowania leków off-label w Polsce. Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady: - sirolimusum, stan po przeszczepie kończyny, twarzy, rogówki, tkanek lub komórek”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Rada nie widzi podstaw do kwestionowania opinii ekspertów dotyczących stosowania i finansowania omawianych technologii lekowych we wskazaniach off-label”.</p>	-
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenie:</b> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-32/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady: - Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645, - Rapamune, tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 we wskazaniu: stan po przeszczepie twarzy”.</p>	-

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
	<p><b>Uzasadnienie:</b> „Przeszczep twarzy nie jest obecnie zaliczany do świadczeń gwarantowanych w Polsce, stąd objęcie refundacją leków mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii twarzy, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR- 460-14910-32/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych, niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Rada uważa za niezasadne”.</p>	
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</b> w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>Zalecenie:</b> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910- 33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Leki i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia Rady: - Rapamune (sirolimusum), roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645, - Rapamune (sirolimusum), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., 5909990985210 we wskazaniu: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (...). Uzasadnienie: „Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZPLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.”</p>	

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

## 2.3.2. Komparatory

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9</b>					
[REDACTED]	„W odniesieniu do PEComa w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. PEComa należy do chemio i radio-opornych nowotworów. Nie ma żadnych standardowych opcji leczenia nieresekcyjnych/przerzutowych PEComa z wyjątkiem stosowania inhibitorów mTOR, co jest bezpośrednio związane z patogenezą tego nowotworu, stąd w oparciu o dane z piśmiennictwa oraz doświadczenia własne Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie stosowany jest sirolimus. W przypadkach przerzutowych PEComa podejmowane są próby chemioterapii opartej o antracykliny jak w innych mięsakach tkanek miękkich”.	„Brak jest alternatywnych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane PEComa (w przeciwieństwie do większości innych typów mięsaków tkanek miękkich). W przypadkach przerzutowych podejmowane są próby terapii opartej na antracyklinach. Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych PEComa innych niż wnioskowana. Pozytywne wyniki badania III fazy w AML związanym z TSC obejmują również zarejestrowany lek jakim jest ewerolimus.”	„Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanym PEComa innych niż wnioskowana. Pozytywne wyniki badania III fazy w AML związanym z TSC obejmują również zarejestrowany lek jakim jest ewerolimus.”	„Brak standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane PEComa, które można by porównać z ocenianą terapią w omawianym wskazaniu.”	„Inhibitory mTOR są rekomendowane w leczeniu zaawansowanym przez rekomendacje polskie (PTOK 2013), jak i międzynarodowe (NCCN 2013, ESMO 2012)”.

[Źródło: stanowisko eksperckie - [REDACTED]]

Odnosnie rozpoznania C34.9 ekspert kliniczny nie wypowiedział się w zakresie oceny komparatorów.

### *2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Przedmiotem oceny AOTM były liczne interwencje stosowane w leczeniu raka płuc - C34, nowotworów złośliwych: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej - C48 oraz w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (do których zalicza się oceniane rozpoznania - C49, C49.3, C49.9), ale brak wcześniejszych ocen dotyczących nowotworu oskrzela i płuca, nie określonego, a spośród ocen dotyczących MTM odnośnie nowotworu typu PEComa, będącego jedynym z podtypów mięsaków, w którym możliwe jest stosowanie sirolimusu.


Z powyższych względów, a także z powodu braku właściwych komparatorów dla sirolimusu w ocenianych wskazaniach (patrz rozdział 2.2.2 *Opis świadczeń alternatywnych*), nie będą tutaj przytaczane stanowiska dotyczące ogólnie rozpoznań C34, C48 lub C49, ale nie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów klinicznych. Opinię otrzymano od dwóch z nich: Prof. dr hab. n. med. Haliny Batury-Gabryel - Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz [REDACTED]

Tabela 18. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania sirolimusu w rozpoznaniach klasyfikowanych do kodów wg ICD10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>C34.9</b>			
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc, Katedra i Klinika Pulmunologii, Alergologii i Onkologii Pulmunologicznej, UM, Poznań</p>		<p>„Wskazaniem do stosowania sirolimusu jest zapobieganie odrzucaniu przeszczepów nerki u dorosłych chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu jako części leczenia immunosupresyjnego u chorych poddawanych przeszczepieniu płuc lub wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych chorych. W grupie chorych z przeszczepionym płucem <i>de novo</i> zastosowanie sirolimusu jako składnika schematu immunosupresji powodowało rozejście się zespolenia w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonych zgonem. U chorych otrzymujących sirolimus odnotowano przypadki opóźnienia gojenia się ran, w tym torbiel limfatyczną lub rozejście brzegów rany, gromadzenie się płynów (obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, łącznie z hemodynamicznie istotnym wysiękiem u dorosłych i dzieci). Następstwem immunosupresji może być możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego również może zwiększyć podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy. Podczas leczenia sirolimusem mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomo anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń</p>	<p>„Poszukiwanie w badaniach klinicznych wskazań do ewentualnego stosowania sirolimusu <i>off-label</i> trwa od kilku lat (4,5). Większość z badań obejmuje wskazania kardiologiczno-naczyniowe w leczeniu powikłań po stentowaniu naczyń. Radziej oceniano skuteczność sirolimusu w terapii chorób autoimmunologicznych, mięsaka Kaposi'ego po przeszczepie nerki i innych narządów, Graft-versus-host disease w przeszczepach szpiku i innych wskazaniach hematologicznych.</p> <p>Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie znaleziono wskazań ani zaleceń do standardowego stosowania preparatu sirolimus w leczeniu raka płuca (w przypadku chorób płuc znaleziono tylko jedną próbę leczenia dotyczącą limfangioleiomyomatozy (LAM) z angioliptomą nerki).</p> <p>Na podstawie rezultatów przeszukiwania baz literaturowych obecnie nie ma podstaw merytorycznych do stosowania sirolimusu <i>off-label</i> (w analizie na podstawie bazy Cochrane, na hasło „sirolimus <i>off-label use</i>” pojawiły się tylko dwa artykuły i nie dotyczyły one raka płuca, a na hasło „sirolimus and lung cancer” znaleziono siedem publikacji spośród 700 000 zarejestrowanych tytułów doniesień, a wśród nich zaledwie jedno badanie II fazy związane z rakiem płuca).</p> <p>Uważam, że sirolimus powinien być usunięty z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie rozpoznania nowotwory złośliwe (oskrzele lub płuco, nie określone – ICD-10 C34.9) ze względu na brak dowodów skuteczności takiego leczenia w opisywanej grupie chorych oraz potwierdzone liczne</p>

		<p>wywołane nadwrażliwością. U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnym występowały, niekiedy zakończone zgonem przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i rzadziej występujące zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc, oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznawano etiologii zakaźnej.”</p>	<p>działania niepożądane leku odnoszące się także do układu oddechowego.”</p>
<b>C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9</b>			
	<p>„Stosowanie sirolimusu w ramach dotychczas stosowanej chemioterapii niestandardowej było ograniczone jedynie do jednego z rozpoznań mięsaków tkanek miękkich (kody ICD-10: C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, z wyłączeniem GIST), dla którego nie ma jednak odrębnego kodu ICD-10, czyli nowotworu typu PEComa (nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych - perivascular epithelioid cell tumor) i tylko dla tego nowotworu tkanek miękkich istnieje zasadność stosowania sirolimusu w przypadkach zaawansowanych. W mojej opinii ograniczę się więc jedynie, co do zasadności stosowania sirolimusu w PEComa. <b>W świetle istniejących dowodów medycznych, uwzględniając rzadkość rozpoznania tego nowotworu oraz koszt sirolimusu jako najtańszego inhibitora mTOR uważam, że świadczenie to powinno pozostać jako świadczenie gwarantowane.</b>”</p> <p><b>Argumenty:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zaburzenia szlaku mTOR stanowią podstawowy patomechanizm powstania PEComa zarówno przypadków sporadycznych, jak i związanych z TSC.</li> <li>2. W badaniach klinicznych i seriach chorych potwierdzono aktywność różnych inhibitorów mTOR w PEComa, AML i LAM.</li> <li>3. Bissler i wsp. wykazali aktywność sirolimusu w badaniu I/III fazy u 25 chorych na AML/LAM leczonych przez 12 miesięcy. Uzyskano zmniejszenie objętości zmian AML o 53% po 12 miesiącach terapii, jednak po odstawieniu terapii u części chorych obserwowano ponowną progresję choroby, co wskazuje na konieczność stałej inhibicji mTOR dla uzyskania odpowiedzi. Również w LAM stwierdzono poprawę czynności płuc. Podobne wyniki uzyskali Davies i wsp. oraz Debora i wsp. w dwóch badaniach II fazy z sirolimusem – odpowiedzi wyniosły, odpowiednio 50% i 44,4%, u pozostałych chorych</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak dużych liczebnie badań w PEComas wynikający z rzadkości tego nowotworu.</li> <li>2. Brak bezpośrednich porównań aktywności pomiędzy różnymi inhibitorami mTOR (głównie sirolimusem i ewerolimusem).</li> </ol>	<p>„Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanym nowotworów z grupy PEComa. Wyniki badań klinicznych i serii chorych wskazują na istotną aktywność inhibitorów mTOR w tej grupie nowotworów. Nasze polskie doświadczenia w grupie chorych na PEComa leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie leczonych za pomocą sirolimusu są zgodne z doświadczeniami międzynarodowymi. Co więcej sirolimus jest najtańszym lekiem wśród inhibitorów. W przypadku PEComa należącego do rzadkich nowotworów, których leczenie jest jednym z priorytetów opieki w Unii Europejskiej, nie ma możliwości przeprowadzenia dużych badań klinicznych III fazy, nie ma też zainteresowania komercyjnych producentów leków do porównania aktywności sirolimusu z innymi droższymi inhibitorami mTOR. Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych PEComa i fakt, że sirolimus jest lekiem wysokiej skuteczności w PEComa proponuje finansowanie tego leczenia w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe PEComa (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; z udowodnioną progresją choroby; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie sirolimusem przyjmowanym w progresji choroby.”</p>



	<p>obserwowano stabilizację zmian. Nie obserwowano objawów ubocznych sirolimusu innych niż opisywane wcześniej w charakterystyce produktu leczniczego. W zaślepionym badaniu III fazy z losowym doбором choroby i kontrolą placebo (Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus – MILES; McCormack i wsp. 2011), u chorych na LAM wykazano stabilizację czynności płuc przez okres trwania leczenia. Ocenie w badaniach klinicznych poddano również inny inhibitor ewerolimus (badanie II fazy i 2 badania III fazy EXIST-1, EXIST-2), których korzystne wyniki doprowadziły do jego rejestracji w AML związanych z TSC oraz w SEGA.</p> <p>4. Brak innych standardowych opcji terapeutycznych w zaawansowanych przypadkach tych nowotworów.</p> <p>5. Sirolimus jest najtańszym lekiem z grupy inhibitorów mTOR, brak bezpośrednich porównań z innymi preparatami (jak ewerolimus czy temsirolimus) wynika z rzadkości tych nowotworów, braku zainteresowania komercyjnego producentów leku.”</p>		
--	---	--	--

[Źródło: stanowisko eksperckie – Prof. dr hab. n. med. H.Batura-Gabryel, XXXXXXXXXX]

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 14 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w ocenianych rozpoznaniach.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (via PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Belgian Health Care Knowledge Centre [[kce.fgov.be](http://kce.fgov.be/)];
  - National Guideline Clearinghouse [[www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/)];
  - New Zealand Guidelines Group [[http://www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz/)];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [[http://www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk/)];
  - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [[www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov/)];
  - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners [[http://www.racgp.org.au/guidelines](http://www.racgp.org.au/guidelines/)];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
  - ECRI Institute [[https://www.ecri.org](https://www.ecri.org/)];
  - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
  - Swedish National Board of Health and Welfare [[http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines](http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/)];
  - Institute for Clinical Systems Improvements [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się chorobami nowotworowymi:
  - National Comprehensive Cancer Network [<http://www.nccn.org/>];
  - American Cancer Society [<http://www.cancer.org/>];
  - Cancer Care Ontario [[https://www.cancercare.on.ca](https://www.cancercare.on.ca/)];
  - European Society for Medical Oncology [[http://www.esmo.org](http://www.esmo.org/)];
  - National Guidelines Clearinghouse [<http://www.ngc.gov/>];
  - Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl/>];
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [[http://ptok.pl/strona\\_glowna](http://ptok.pl/strona_glowna)].

**Stwierdzono brak wytycznych odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9 (nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuca, nieokreślone).** Przeanalizowano rekomendacje odnoszące się ogólnie do leczenia raka oskrzela i płuca – Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 (do której odwołano się w rozdziale 2.2.2. *Opis świadczeń alternatywnych*, a która odnosi się do leczenia nowotworów określonych - NDRP, DRP, złośliwy międzybłoniak opłucnej, złośliwe nowotwory śródpiersia), European Society for Medical Oncology 2012, National Comprehensive Cancer Network 2013, Cancer Council Australia 2013, Cancer Care Ontario 2012, Alberta Health Services 2011, American Society of Clinical Oncology 2011, National Institute for Health and Care Excellence 2011 oraz Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010. **Żadna z nich nie przewiduje stosowania sirolimusu w raku oskrzela/płuca.** Dwie rekomendacje (NICE 2011 oraz AWMF 2010) wspominają o niskiej jakości badaniu randomizowanym II fazy (Pandya 2007), w którym dzięki zwiększeniu dawki temsirolimusu (leku z rodziny inhibitorów mTOR, do których należy sirolimus) w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuca po powodzeniu terapii indukcyjnej udało się uzyskać wydłużenie przeżycia. Jest to jedyne odniesienie się do potencjalnych zastosowań inhibitorów mTOR w raku płuca/oskrzela.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania zaklasyfikowane wg ICD-10 do kodów: C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone), chemioterapia nie jest standardowo zalecaną procedurą terapeutyczną. Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają ją jako pomocniczy element terapeutyczny. Zalecana jest opcjonalnie przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego lub po nim, jako leczenie adjuwantowe. Podstawą leczenia MTM o charakterze miejscowym jest zabieg operacyjny polegający na resekcji nowotworu oraz tkanek przylegających. Mimo braku jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność chemioterapii w MTM, jest ona zalecana podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. **Na podstawie danych anegdotycznych, do możliwości stosowania inhibitorów mTOR w nowotworach z epithelioidalnych komórek przynależnościowych (PEC-oma), które są bardzo rzadką grupą nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, odnoszą się rekomendacje: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012, National Comprehensive Cancer Network 2013** (jest to informacja zgodna z podaną przez eksperta klinicznego ██████████, który powołał się na rekomendacje PTOK 2013, ESMO 2012 oraz NCCN 2013, patrz rozdział 2.3.2. *Komparatory*).

**Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone)**

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9</b>		
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2011	<p><b>Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia</b> W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &lt; 5 cm:</b> Leczenie chirurgiczne</p> <p><b>Nowotwór stopnia G1 o wielkości &gt; 5 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia:</li> <li>• II linia:</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																				
		<p>Leczenie chirurgiczne</p> <p>Radioterapia pooperacyjna</p> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &lt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: Leczenie chirurgiczne</li> <li>• II linia: Radioterapia pooperacyjna</li> </ul> <p><b>Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości &gt; 10 cm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*)</li> <li>• II linia: Leczenie chirurgiczne</li> <li>• III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna*.</li> </ul> <p>Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat.</p> <p>*W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsa prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące:</p> <p><b>Chemioterapia pierwszej linii:</b> antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna);</p> <p><b>Chemioterapia drugiej linii:</b> ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetakselem i trabectedyna.</p> <p>W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).</p> <p><b>Niektóre leki stanowią opcję tylko w specyficznych podtypach histologicznych MTM. Największy postęp w leczeniu systemowym mięsaków wiąże się z pracami nad leczeniem celowanym molekularnie, w tym badane i rozważane jest stosowanie inhibitorów mTOR w mięsakach typu PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i mięsakach mięśni poprzecznie prążkowanych.</b></p> <p><a href="http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf">http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/aktualne%20zasady%20w%20onkologii.pdf</a></p>																				
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013	<p>Leczenie powinno być zaplanowane przed jego rozpoczęciem przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz RTH i CTH. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuniknionych powikłań.</p> <p>Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanej miękkich przedstawia się następująco:</p> <table border="1" data-bbox="887 1214 1848 1386"> <thead> <tr> <th>Stopień zawansowania</th> <th>Leczenie chirurgiczne</th> <th>Radioterapia*</th> <th>Chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+/?</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>?/+</td> <td>?</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień zawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*	I	+	-	-	II	+	+	-	III	+	+	+/?	IV	?/+	?	+
Stopień zawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia*	Chemioterapia*																			
I	+	-	-																			
II	+	+	-																			
III	+	+	+/?																			
IV	?/+	?	+																			

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

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																		
		<p>jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii.</p> <p>Leki ukierunkowane molekularnie, które posiadają zarejestrowane wskazania w mięsakach tkanek miękkich.</p> <table border="1" data-bbox="887 347 1845 667"> <thead> <tr> <th>Typ histologiczny guza</th> <th>Lek</th> <th>Cel molekularny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GIST</td> <td>Imatynib</td> <td>KIT, PDGFRA</td> </tr> <tr> <td>GIST</td> <td>Sunitynib</td> <td>KIT, PDGFRA, VEGFR</td> </tr> <tr> <td>DFSP</td> <td>Imatynib</td> <td>PDGFRB</td> </tr> <tr> <td><i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i></td> <td>Trabectedyna</td> <td>? NER/mniejszy rowek spirali DNA</td> </tr> <tr> <td>Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii</td> <td>Pazopanib</td> <td>VEGFR, PDGFR</td> </tr> </tbody> </table> <p>GIST (<i>gastrointestinal stromal tumor</i>) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (<i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>) — włókniakomięsak guzowaty skóry.</p> <p><b>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych podtypach histologicznych MTM, w tym inhibitory mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.</b></p> <p><a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf</a></p>	Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny	GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA	GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR	DFSP	Imatynib	PDGFRB	<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA	Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR
Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny																		
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA																		
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR																		
DFSP	Imatynib	PDGFRB																		
<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	? NER/mniejszy rowek spirali DNA																		
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR																		
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012	<p>Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji.</p> <p>W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub</li> <li>• Hipertermia narządu z czynnikiem alfa marnicy w skojarzeniu z melfalanem (poziom wiarygodności dowodów III, A) jeśli guz ogranicza się do kończyny lub regionalna hipertermia w skojarzeniu z chemioterapią (poziom wiarygodności dowodów I B).</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów),</li> <li>• Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów);</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna,</li> <li>• Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych;</li> </ul> <p>Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna.</li> </ul> <p>Schemat stosowanej chemioterapii:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie</li> </ul>																		

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięśaki naczyń krwionośnych)</li> <li>• Doksorubicyna + dakarbazyna (mięśaki gładkokomórkowe)</li> <li>• Imatynib (włókniakomięśaki skóry)</li> </ul> <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się: II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano)</li> <li>• Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych)</li> <li>• Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii)</li> <li>• Dakarbazyna + gemcytabina (mięśaki gładkokomórkowe)</li> <li>• Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków)</li> </ul> <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p> <p><b>W odniesieniu do specyficznych typów histologicznych mięsaków dostępne są anegdotyczne dowody na aktywność niektórych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów mTOR w w nowotworach z epithelioidnych komórek przynacziowych (PEC-oma), często związanych ze stwardnieniem guzowatym.</b></p>
USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2013	<p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM. Podstawowym leczeniem jest leczenie operacyjne, w leczeniu nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami godne rozważenia są poniższe opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Operacja paliatywna w celu kontroli objawów</li> <li>• Najlepsza terapia wspomagająca</li> <li>• Obserwacja, jeśli asymptotyczny</li> </ul> <p><b>W specyficznych typach histologicznych MTM obiecującą aktywność wykazały niektóre leki ukierunkowane molekularnie, w tym sirolimus w monoterapii w PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i nawracającym naczyńniakomięśniakotłuszczaku oraz w skojarzeniu z imatynibem w struniaku.</b></p> <p><a href="http://www.gistonline.it/Portali/1/Documents/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.3.2012.pdf">http://www.gistonline.it/Portali/1/Documents/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.3.2012.pdf</a></p>
Kanada	Cancer Care Ontario (CCO), 2009	<p>Każdy potwierdzony przypadek MTM powinien być skonsultowany przez zespół ekspertów, a następnie prowadzony przez wyspecjalizowany w leczeniu mięsaków wielospecjalistyczny zespół.</p> <p>Optymalizacja terapii powinna być zapewniona poprzez integrację leczenia chirurgicznego, chemioterapii i radioterapii. Dowody wskazują na skuteczność dodatkowej radioterapii i/lub chemioterapii pod względem lokalnej kontroli guza, funkcjonalności oraz czasu przeżycia wśród części pacjentów.</p> <p>Paliatywna terapia również powinna opierać się na chemioterapii.</p> <p>Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślając indywidualny charakter leczenia uzależniony od decyzji doświadczonych zespołów ds. leczenia MTM. <b>Rekomendacja w żadnym miejscu nie odnosi się do stosowania</b></p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><b>sirolimusu w mięsakach.</b>  <a href="https://www.cancercares.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=121319">https://www.cancercares.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=121319</a></p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006	<p>Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym MTM powinni być leczeni przez lub we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem ds. leczenia MTM.          Podstawą leczenia MTM jest całkowita resekcja guza.          U niektórych pacjentów kluczowymi elementami terapii jest radioterapia/chemioterapia. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślają natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy. <b>Rekomendacja w żadnym miejscu nie odnosi się do stosowania sirolimusu w mięsakach.</b>  <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_sarcoma_recommendations.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_sarcoma_recommendations.pdf</a></p>
Wielka Brytania	British Sarcoma Group (BSG), 2009	<p>Leczenie skojarzone: chirurgia, radioterapia, chemioterapia.  <b>Leczenie chirurgiczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną wśród wszystkich pacjentów o określonej lokalizacji MTM;</li> <li>• Amputacja zdaje się być czasami jedyną opcją chirurgiczną, która pozwala osiągnąć odpowiednie marginesy;</li> <li>• Dla pacjentów z przygranicznym guzem resekcyjnym, przedoperacyjne leczenie chemioterapią oraz radioterapią powinno być rozważone i zależne od indywidualnej histologii;</li> </ul> <p><b>Chemioterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowa chemioterapia nie jest rekomendowana rutynowo, ale może być rozpatrywana w sytuacjach gdzie może przyczynić się do lokalnej kontroli choroby.</li> </ul> <p><b>Rekomendacja w żadnym miejscu nie odnosi się do stosowania sirolimusu w mięsakach.</b>  <a href="http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2010/506182/">http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2010/506182/</a></p>



#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 14 stycznia 2014 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia w celu zidentyfikowania rekomendacji finansowych dotyczących zasadności finansowania sirolimusu w ocenianych wskazaniach. Przeszukano strony następujących instytucji:

- HAS - Haute Autorité de Santé;
- SMC - Scottish Medicines Consortium;
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence;
- MSAC - Medical Services Advisory Committee;
- GMMM–NTS Greater Manchester Medicines Management Group;
- NHS - All Wales Medicines Strategy Group;
- MTRACK - Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee;
- NHS - East Lancashire MMB.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania sirolimusu (produkt leczniczy: Rapamune) w żadnym z wymienionych wskazań: C34.9 (nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone), C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone).

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej i refundacyjnej wykazał, brak rekomendacji odnoszących się do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących ogólnie leczenia raka oskrzela/płuca nie przewiduje stosowania sirolimusu.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich (które mogą być kwalifikowane do kodów C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9) dopuszcza się możliwość eksperymentalnego stosowania inhibitorów mTOR w nowotworach z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), które są bardzo rzadką grupą nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zgodnie z rekomendacjami: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012 oraz National Comprehensive Cancer Network 2013.

Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne we wskazaniach C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9</b>					
Polska	CMKP 2011		b/d		Niektóre leki stanowią opcję tylko w specyficznych podtypach histologicznych MTM. Największy postęp w leczeniu systemowym mięsaków wiąże się z pracami nad leczeniem celowanym molekularnie, w tym badane i rozważane jest stosowanie inhibitorów mTOR w mięsakach typu PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i mięsakach mięśni poprzecznie prążkowanych.
Polska	PTOK 2013				Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych podtypach histologicznych MTM, w tym inhibitory mTOR w PEC-oma oraz limfangioleiomiomatozie.
Europa	ESMO 2012				W odniesieniu do specyficznych typów histologicznych

			mięsaków dostępne są anegdotyczne dowody na aktywność niektórych leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów mTOR w w nowotworach z epitelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), często związanych ze stwardnieniem guzowatym.
USA	NCCN 2013		W specyficznych typach histologicznych MTM obiecującą aktywność wykazały niektóre leki ukierunkowane molekularnie, w tym sirolimus w monoterapii w PEC-oma, limfangioleiomiomatozie i nawracającym naczyniakomięśniakotłuszczaku oraz w skojarzeniu z imatynibem w struniaku.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Sirolimus obecnie refundowany jest jako **lek dostępny w aptece na receptę**, z poziomem odpłatności dla pacjenta – **ryczałt**, we wskazaniu: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie aktualnej ceny produktów leczniczych zawierających substancje sirolimus, finansowanych ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.

**Tabela 21. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną sirolimus wg Obwieszczenia MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (DZ.U. MZ z 2013 r., poz. 52),**

[http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_Ilr\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_Ilr_23122013.pdf)

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Sirolimusum	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml (but.+30 strzyk.)	59099 90893 645	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	937,18	984,04	1020,77	1018,3	ryczałt	5,67
Sirolimusum	Rapamune, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	59099 90985 210	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - sirolimus	461,47	484,54	509,15	509,15	ryczałt	3,2

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny w niniejszym raporcie sirolimus jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi w ramach korespondencji z NFZ (pismo znak: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12 listopada 2013 r.), w latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie sirolimusem wyniosła w roku 2012 - 7 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 8 wniosków.

**Tabela 22. Liczba wniosków i zgód na terapię sirolimusem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ**

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2012			do czerwca 2013		
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
Sirolimus	C34.9	1	1	36 525,42	1	1	13 902,57

	C48	1	1	80 970,84	1	1	36 530,28
	C48.0	2	2	155 279,70	1	1	45 441,90
	C49	-	-	-	1	2	37 073,52
	C49.3	2	1	10 789,42	1	1	14 587,56
	C49.9	1	2	89 967,60	3	3	117 823,41

[NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA]

**Komentarz analityków AOTM:** Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu - zgoda” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

W powyższym zestawieniu nie wskazano jak mają się wartości z kolumny „liczba wniosków” - wartość: 8 (w 2013 roku) do kolumny „liczba zgód” na leczenie - wartość: 9 (w tym samym okresie). Jedynie można przypuszczać, iż 9 zgód wydanych w 2013 r., dotyczy wniosków złożonych na przełomie lat 2012/2013.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację nie jest możliwe do przeprowadzenia, jednak zwraca uwagę dość sporadyczny charakter kierowania wniosków do NFZ o sfinansowanie sirolimusu w rozpatrywanych wskazaniach.

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

Na dzień złożenia niniejszego raportu, mimo prośby skierowanej do Prezesa NFZ pismem z dnia 18 grudnia 2013 r. znak AOTM-OT-431-46(19)/PK/2013 o przekazanie danych za lata 2010- 2012 i II kwartały 2013 r. odnośnie:

- całkowitej kwoty refundacji (w tym średniej ceny za 1 mg) poszczególnych substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniach ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 wraz z określeniem liczby pacjentów, którzy przyjmowali dane leczenie (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) i z uwzględnieniem podziału na sposoby finansowania (np. katalog chemioterapii, program chemioterapii niestandardowej),
- liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9.

nie uzyskano wnioskowanych informacji.

Dane dotyczące interwencji refundowanych w Polsce w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów wg ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 i ich cen zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. zamieszczono w rozdziale 2.2.2. *Opis świadczeń alternatywnych.*

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

W celu przeprowadzenia weryfikacji zasadności finansowania ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej w ocenianych wskazaniach, dnia 31 grudnia 2013 r. Agencja pismem znak AOTM-OT-431-46(21)/PK/2013 zwróciła się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. z prośbą o przekazanie informacji dotyczących aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku we wskazaniach: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 w innych krajach [kraj, wysokość refundacji (%), typ finansowania]. Dnia 13 stycznia 2014 r. firma Pfizer Polska Sp. z o.o. pismem znak 04/13/01/2014/MS/MACA poinformowała, iż nie dysponuje informacjami dotyczącymi aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w innych krajach w wyżej wymienionych wskazaniach pozarejestacyjnych.

*Sirolimus*

we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9

AOTM-OT-431-46/2013

[04/13/01/2014/MS/MACA]

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku w rozważanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej (data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2014 r.): *Pubmed*, *Embase* (dostęp przez *Ovid*), *Cochrane Library*. Strategie wyszukiwania zaimplementowane w wymienionych bazach informacji medycznej przedstawiono w załącznikach do niniejszego Raportu. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Obejmowały one wszystkie doniesienia do momentu wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Szukano publikacji obejmujących populację pacjentów leczonych sirolimusem chorych na: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone, nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami, punktami końcowymi, ani metodyką (poza bazą *Embase*, gdzie wprowadzono dodatkowe kwerendy ograniczające wyniki wyszukiwania do badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych.

**Tabela 23. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)**

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone, nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej, nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone (*chorzy na nowotwór PEComa)	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Sirolimus	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Nie określono	Nie określono
Typ badania	Metaanalizy, przeglądy systematyczne; a w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych - badania pierwotne aż do studium przypadku	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne;</li> <li>artykuły pogładowe, opinie;</li> <li>badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii;</li> <li>badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej;</li> <li>doniesienia w postaci abstraktów (za wyjątkiem wyników badań III fazy)</li> </ul>
Inne	Badania na ludziach	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania publikowane w formie abstraktu lub posteru;</li> <li>badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych</li> </ul>

#### Ograniczenia dostępnych dowodów naukowych:

- Brak przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy dotyczących skuteczności ocenianego leku w leczeniu chorób zaklasyfikowanych do kodów ICD-10 C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9.
- Brak wysokiej jakości badań pierwotnych – do analizy włączono tylko jedno opracowanie będące studium 3 przypadków.

### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest jakichkolwiek informacji odnoszących się zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.**

Odnosnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu **w jednym z podtypów MTM**, rzadko występującym **nowotworze z epiteloidalnych komórek przynacyniowych (PEC-oma)**, dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. Do tej grupy zalicza się następujące podtypy:

- Angiomyolipoma (AML) - naczyńniakomięśniakotłuszczak;
- Clear-cell sugar tumour (CCST) - guz jasnokomórkowy (cukrowy) – postać płucna<sup>1</sup> i o lokalizacji poza płucnej;
- Lymphangiomyomatosis (LAM) - naczyńniakowatość limfatyczna;
- Clear-cell myomelanocytic tumour - jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego.

Postać genetycznie uwarunkowana występuje w związku z zespołem stwardnienia guzowego (TSC).

Większość nowotworów z rodziny PEComa to guzy łagodne, które nie nawracają po radykalnej resekcji chirurgicznej. Część PEComa wykazuje tendencję do nawrotów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów odległych.

Wymienione powyżej podtypy nowotworu PEC-oma w większości klasyfikowane są prawdopodobnie do innych rozpoznania ICD-10 niż oceniane: np. naczyńniakomięśniakotłuszczak do D17 (Nowotwory niezłośliwe z tkanki tłuszczowej) jeśli występuje w postaci łagodnej, a do C64 (Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) w przypadku postaci złośliwej ze względu na lokalizację w nerce; zaś limfangioleiomiomatoza do J84.1 (Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem). AML oraz LAM najczęściej rozwijają się w związku z występowaniem uwarunkowanego genetycznie stwardnienia guzowego (ang. tuberous sclerosis complex, TSC), które klasyfikowane jest do kodu ICD-10 Q85.1. Ze względu na przynależność do innych kodów ICD-10 niż oceniane publikacje dotyczące zastosowań sirolimusu w limfangioleiomiomatozie oraz angiomyolimpomie zostały wkluczone z analizy. Przedstawia się tylko jedno odnalezienie studium 3 przypadków chorych na nowotwory PEC-oma gdzie trudno wnioskować o klasyfikacji do poszczególnych kodów ICD-10, a zatem nie jest wykluczona klasyfikacja do ocenianych kodów rozpoznania – **Wagner 2010**. Jest to jednocześnie publikacja zbieżna z przywoływaną w zidentyfikowanych rekomendacjach klinicznych dotyczących nowotworów typu PEC-oma, jako źródło anegdotycznych dowodów na skuteczność sirolimusu w nowotworach typu PEC-oma.

#### 6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

##### Nowotwór PEComa

W przypadkach nieoperacyjnych nowotworów PEC-oma stosuje się leczenie systemowe, które nie daje satysfakcjonujących wyników. Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Zachęcające są wyniki badań z udziałem inhibitora szlaku mTOR – sirolimusu.

[Rutkowski 2011]

##### **Wagner 2010**

##### **Metodyka:**

Leczenie niestandardowe (off-label) sirolimusem zaproponowano trzem pacjentom z zaawansowanym nowotworem złośliwym PEComa. Pacjenci podpisali zgodę na wykorzystanie archiwalnych dokumentów dotyczących dotychczasowego leczenia. Dawka leku została określona i dostosowana do pacjenta przez lekarza prowadzącego (zakres od 1 mg co drugi dzień do 8 mg dziennie). Stan choroby oceniano za pomocą

---

<sup>1</sup> Nie można wykluczyć, że postać płucna guza jasnokomórkowego (cukrowego) jest przez niektóre ośrodki klasyfikowana do ocenianego rozpoznania C34.9, tym niemniej taka klasyfikacja ma ograniczenia ze względu na fakt, że do nowotworów nieokreślonych należałoby klasyfikować guza o nieokreślonym pochodzeniu tkankowym.

TK na początku badania oraz w odstępach zalecanych przez lekarza. Guzy poddawane były ocenie immunohistochemicznej.

#### Populacja:

- Pacjent 1:

Mężczyzna 65 lat, po resekcji 20 cm nowotworu zaotrzewnowego PEComa w 2005 roku. Dwa lata później zaobserwowano wieloogniskowe nawroty w przestrzeni pozaotrzewnowej, wszystkie miejsca zajęte nowotworem zostały usunięte. Dodatkowe miejsca choroby odnotowano w badaniach kontrolnych po 3 miesiącach. Pacjent brał udział w badaniu I fazy inhibitora MET, w czasie którego odnotowano szybki postęp choroby. W roku 2008 rozpoczął leczenie sirolimusem w dawce 8 mg na dzień, i osiągnął stężenie w surowicy 36 ng/mL.

Znaczące zmniejszenie wielkości guza zanotowano w seryjnych badaniach kontrolnych TK, a w przeciągu roku zaobserwowano prawie całkowity zanik guza.

W momencie opracowywania publikacji prawie całkowita odpowiedź na leczenie utrzymywała się nadal przez okres ponad 16 miesięcy.

- Pacjent 2:

Mężczyzna 70 lat, po radykalnym wycięciu nerki, celem usunięcia 9 cm patologicznej masy nerkowej, którą początkowo interpretowano jako słabo zróżnicowany rak jasnokomórkowy (2001 rok). Po pięciu latach odnotowano nawrót choroby i wykonano kolejną resekcję. Po kolejnym roku obserwowano ponowny nawrót choroby. Pacjent był leczony sunitynibem, leczenie przerwano po sześciu tygodniach ze względu na rozwój choroby. W 2008 r. przeklasyfikowano chorobę pacjenta na nowotwór PEComa. Leczenie sirolimusem rozpoczęto od dawki 4 mg na dzień. Ze względu na działania uboczne dawka została zredukowana do 1 mg na dzień.

Badania wtórne wykazały zmniejszenie guza o 40%, które trwało przez 10 miesięcy aż do progresji choroby, która nastąpiła pomimo stężenia sirolimusu w surowicy w wysokości 9,4 ng/mL. Następnie pacjenta poddano kolejnej resekcji chirurgicznej, po której żyje on z chorobą.

#### Pacjent 3

Kobieta, 61 lat, która zgłosiła się z powodu krwawienia z macicy (2007 rok). W wyniku całkowitej histerektomii brzusznej usunięto 9 cm guza PEComa o cechach złośliwych wynikających ze zmian szyjki macicy. Wykonane badania wykazały przerzuty płucne. Leczenie sirolimusem rozpoczęto dawką 4 mg na dzień. Po 6 miesiącach leczenia odnotowano zmniejszenie rozmiarów większości guzów płucnych. Powtórna ocena stanu zdrowia po kolejnych 3 miesiącach wykazała postęp choroby. Pomimo zwiększenia dawki leku do 8 mg na dzień, powtórna ocena pacjentki wykazała rozwój choroby. Dalsze leczenie sirolimusem odbywało się w dawce 2 mg na dzień w skojarzeniu z kłarytromycyną w dawce 500 mg na dzień. Kolejne badanie TK wykazało stabilizację. Po kolejnym postępie choroby stwierdzonym po miesiącu zmieniono leczenie na sirolimus w dawce 4 mg na dzień w skojarzeniu z sorafenibem w dawce 200 mg dwa razy na dzień. U pacjentki zaobserwowano złagodzenie objawów, ale po 2 miesiącach w trakcie kolejnych badań kontrolnych nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, pacjentka zmarła.

**Interwencja:** Sirolimus (zakres dawki: od 1 mg co drugi dzień do 8 mg dziennie).

**Wyniki:** Zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną u 2 chorych (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź trwającą ponad 16 miesięcy. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR.

#### 6.1.2.2. Bezpieczeństwo

##### **Informacje z Charakterystyki Produktu leczniczego Rapamune (sirolimus)**

Najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u > 10% pacjentów) to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcia, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi (LDH).

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, trądzik, ból stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.



Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą posocznica, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenia nerek, opryszczka zwykła, zakażenie grzybicze, wirusowe i bakteryjne (takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium*, w tym gruźlica, wirusy Epsteina-Barr, CMV, wirusy ospy wietrznej i półpaśca), rak skóry, zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy, leukopenia, neutropenia, cukrzyca, tachykardia, zakrzepica żył głębokich, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wodobrzusze, zmiany w wynikach prób wątrobowych, wysypka, martwica kości, białkomocz, torbiele jajników, zaburzenia miesiączkowania (w tym brak miesiączki i obfite miesiączki), nieprawidłowe gojenie ran, obrzęki, zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność AlAT.

### **Zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych**

#### **Wagner 2010**

##### **Bezpieczeństwo:**

- Pacjent 1

W trakcie leczenia sirolimusem u pacjenta wystąpiło łagodne zmęczenie.

- Pacjent 2

W trakcie leczenia sirolimusem zgłoszono zdarzenia niepożądane takie jak biegunka oraz zmęczenie, które spowodowały zredukowanie przyjmowanej dziennej dawki leku z 4 mg do 1 mg. Redukcja dawki leku poprawiła profil bezpieczeństwa i dodatkowo zmniejszyła ból w okolicy lędźwiowej.

- Pacjent 3

Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych.

##### **Działania nipożądane – opinia eksperta**

Według opinii uzyskanej od eksperta klinicznego Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc Prof. dr hab. n. med. H. Batury-Gabryel: „Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sirolimusu jako części leczenia immunosupresyjnego u chorych poddawanych przeszczepieniu płuc lub wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania u tych chorych. W grupie chorych z przeszczepionym płucem *de novo* zastosowanie sirolimusu jakos składnika schematu immunosupresji powodowało rozejście się zespolenia w obrębie oskrzeli, w większości przypadków zakończonego zgonem. U chorych otrzymujących sirolimus odnotowano przypadki opóźnienia gojenia się ran w tym torbiel limfatyczną lub rozejście się brzegów rany, gromadzenie się płynów (obrzęki obwodowe, obrzęki limfatyczne, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, łącznie z hemodynamicznie istotnym wysiękiem u dorosłych i dzieci). Następstwem immunosupresji może być możliwość rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Nadmierne zahamowanie czynności układu immunologicznego również może zwiększyć podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, zakażenia zakończone zgonem i wystąpienie posocznicy. Podczas leczenia sirolimusem mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomo anafilaktyczne, obrzęk naczyńioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością. U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu występowały, niekiedy zakończone zgonem, przypadki śródmiąższowych chorób płuc (w tym zapalenie płuc i rzadziej występujące zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc oraz zwłóknienie płuc), w których nie rozpoznawano etiologii zakaźnej”.

#### **6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W celu odnalezienia dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sirolimusu, przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Food and Drug Administration (FDA);
- European Medicines Agency (EMA);
- La Revue Prescrire (wersje francuskojęzyczną oraz angielskojęzyczną).

Odnaleziono komunikat bezpieczeństwa FDA:

FDA powiadamia pracowników służby zdrowia o danych z badań klinicznych, które wskazują na wzrost śmiertelności u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby po przejściu z leczenia inhibitorami kalcyneuryny (CNI) na schemat leczenia immunosupresyjnego z sirolimusem (Rapamune).

Badanie zostało przeprowadzone przez producenta sirolimusa, firmę Wyeth.

Sirolimus jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u pacjentów w wieku 13 lat lub starszych, po przeszczepieniu nerki. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub płuc nie zostały jeszcze ustalone przez FDA.

[Źródło:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165015.htm>]

## *6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych*

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

## *6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia*

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – [REDACTED]:

- „Sirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanym nowotworów z grupy PEComa. Wyniki badań klinicznych i serii chorych wskazują na istotną aktywność inhibitorów mTOR w tej grupie nowotworów.”
- „Sirolimus jest najtańszym lekiem wśród inhibitorów. (...) Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych PEComa i fakt, że sirolimus jest lekiem wysokiej skuteczności w PEComa proponuje finansowanie tego leczenia w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe PEComa (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; z udowodnioną progresją choroby; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie sirolimusem przyjmowanym w progresji choroby.”

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc Prof. dr hab. n. med. Haliny Batury – Gabryel:

- „(...) sirolimus powinien być usunięty z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie rozpoznania nowotwory złośliwe (oskrzele lub płuco, nie kreślone – ICD-10 C34.9) ze względu na brak dowodów skuteczności takiego leczenia w opisywanej grupie chorych oraz potwierdzone liczne działania niepożądane leku odnoszące się także do układu oddechowego.”

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Zlecenie z art. 31e ustawy o świadczeniach dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: sirolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C34.9 nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone);

C48 nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej;

C48.0 nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa;

C49 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone);

C49.3 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej;

C49.9 nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone).

#### Problem zdrowotny

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach rozpoznawany był u około 600 kobiet oraz u około 15 000 mężczyzn rocznie (standaryzowane współczynniki zachorowalności w 2010 r. wynosiły, odpowiednio, 16,9 i 52,3 na 100 000 osób). Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów – w 2010 r. zarejestrowano 22 374 zgonów, w tym 6170 u kobiet i 16 204 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,3% i 56,2%).

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

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych odnośnie metod leczenia nowotworu oskrzela lub płuca nieokreślonych, tzn. w przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

U chorych na określone raki płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed (raki niedrobnokomórkowe), a w przypadku drobnokomórkowego raka płuca najczęściej stosowany jest schemat złożony z cisplatyny i etopozydu. W stadium zaawansowanym można rozważyć zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib).

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (nowotwór nieokreślony) trudno wskazać jednoznacznie komparator dla sirolimusu w rozpoznaniu C34.9.

Odnosnie mięsaków tkanek miękkich, w piśmiennictwie nie jest wprowadzone rozróżnienie dotyczące terapii ze względu na umiejscowienie nowotworu tkanki łącznej i tkanki miękkiej; różnice w sposobach leczenia wynikają w większości z podtypów MTM. Stosowanie sirolimusu może mieć miejsce tylko w przypadku nowotworu typu PEComa (nowotwór z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych), w leczeniu którego brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.

Odnosnie zaś mięsaków tkanek miękkich odnaleziono dane tylko w odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidalnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), dla którego brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych. Zidentyfikowane opracowanie to studium 3 przypadków chorych na zaawansowane nowotwory PEC-oma, którzy poddanie zostali terapii sirolimusem w zróżnicowanych dawkach. U 2 chorych zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź trwającą ponad 16 miesięcy. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

U dorosłych działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to zakażenie układu moczowego, trombocytopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, ból głowy, torbiele limfatyczne, nadciśnienie, ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, trądzik, ból stawów, obrzęki obwodowe, gorączka, ból, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

W odnalezionym studium przypadków do zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie i biegunka.

W opinii eksperckiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób płuc podkreślono, że stosowanie sirolimusu może powodować liczne działania niepożądane, w tym ciężkie.

### Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, brak rekomendacji odnoszących się do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących ogólnie leczenia raka oskrzela/płuca nie przewiduje stosowania sirolimusu.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich (które mogą być kwalifikowane do kodów C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9), na podstawie dowodów anegdotycznych, dopuszcza się możliwość eksperymentalnego stosowania inhibitorów mTOR w nowotworach z epitelioidnych komórek przynaczyniowych (PEC-oma), które są bardzo rzadką grupą nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zgodnie z rekomendacjami: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego 2011, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, European Society for Medical Oncology 2012 oraz National Comprehensive Cancer Network 2013.

### Rekomendacje finansowe

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania sirolimusu (produkt leczniczy: Rapamune) w żadnym z wymienionych wskazań: C34.9 (nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone), C48 (nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C48.0 (nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa), C49 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone) C49.3 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej klatki piersiowej), C49.9 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślone).

### Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Sirolimus obecnie refundowany jest jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta – ryczałt, we wskazaniu: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku – u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny sirolimus jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W latach 2012-2013 wydano łącznie 16 zgód na leczenie sirolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach. Liczba wniosków na leczenie sirolimusem wyniosła w roku 2012 – 7 wniosków oraz w I półroczu 2013 roku – 8 wniosków, a łączna kwota refundacji odpowiednio 373 532,98 zł oraz 265 359,24 zł.

Brak jest danych dotyczącymi aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ocenianego leku w rozpatrywanych wskazaniach pozarejestacyjnych w innych krajach.

## 8. Piśmiennictwo

- A.Szadowska,  
P.Sowa,  
P.Potemski** Rdz 46.Nowotwory tkanek miękkich, Anna Szadowska, Piotr Sowa, Piotr Potemski; w Onkologia, Podręcznik dla lekarzy i studentów, pod red. Radzisława Kordka. Gdańsk 2013
- 2013**
- BSG 2009** British Sarcoma Group <http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2010/506182/>
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=121319>
- ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sirolimus
- CMKP 2011** Meder J et med., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_11\\_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf)
- ESMO 2012** Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Sarcoma Network Working Group, European Society for Medical Oncology, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- ICD WHO** Klasyfikacja ICD-10 wg WHO, wersja: 2010  
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>
- Komunikat  
FDA** <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165015.htm>
- Krzakowski  
2006** Onkologia kliniczna pod redakcją Maciej Krzakowski, Tom 2. Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Warszawa 2006
- M.Krzakowski,  
K.Warzocho,  
2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocho ; współpr. red. Rafał Dziadziuszko [et al.; aut.: Anna Balcerska et al.].
- NCCN 2013** <http://www.gistonline.it/Portali/1/Documents/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.3.2012.pdf>
- NICE 2006** Improving Outcomes for People with Sarcoma, List of All Recommendations, National Institute for Health and Clinical Excellence, March 2006  
[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG\\_sarcoma\\_recommendations.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_sarcoma_recommendations.pdf)
- PTOK 2013** [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_11\\_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miękkich.pdf)
- PTOK 2013** <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Raporty  
Centrum  
Onkologii** Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/krn>
- Rutkowski  
2011** PEComa – grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, Journal of Oncology 2011, Vol. 61, nr 1, str. 52-56
- Stanowisko  
ekspertskie –**  
 Opinia w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia: sirolimus

**Stanowisko  
ekspertkie –  
Prof. dr hab. n.  
med. Batura-  
Gabryel**

Opinia w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia: sirolimus

**Wagner 2010**

Andrew J. Wagner, Izabela Malinowska-Kolodziej, Jeffrey A. Morgan, "Clinical Activity of mTOR Inhibition With Sirolimus in Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors: Targeting

the Pathogenic Activation of mTORC1 in Tumors"; Journal of Clinical Oncology; VOLUME 28 \_ NUMBER 5 \_ FEBRUARY 10 2010

## 9. Załączniki

### Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych

#### Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 14.01.2014 r.)

Search (((((((((Retroperitone\*) OR "Retroperitoneal Space"[Mesh]) OR Peritone\*) OR "Peritoneum"[Mesh])) OR (((((((soft) OR connect\*) AND tiss\*)) OR "Connective Tissue"[Mesh])) AND unspecified)) OR ((thorax) AND (((((((soft) OR connect\*) AND tiss\*)) OR "Connective Tissue"[Mesh])) OR ((unspecified) AND (((lung) OR "Lung"[Mesh])) OR (((Bronchi) OR Bronchus) OR "Bronchi"[Mesh])))) AND (((((((AY 22989) OR AY 22989) OR I2190A) OR I2190A) OR "Wyeth Brand of Sirolimus") OR Rapamune) OR Rapamycin) OR sirolimus) OR "Sirolimus"[Mesh])) AND (((Epitheliom\*) OR carcinom\*) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (((((((Cancers) OR Cancer) OR Neoplasia) OR Tumor) OR Tumors) OR Neoplasm) OR "Neoplasms"[Mesh])) OR ((sarcom\*) OR "Sarcoma"[Mesh]))

#### Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 14.01.2014 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp neoplasm/	2629621
2	"neoplasm*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	359039
3	exp sarcoma/	102425
4	"sarcom*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	88969
5	1 or 2 or 3 or 4	2654218
6	exp rapamycin/	34314
7	sirolimus.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	9741
8	rapamycin.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	50051
9	Rapamune.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	1405
10	Wyeth Brand of Sirolimus.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	0
11	I2190A.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	0
12	I2190A.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	0
13	AY 22989.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	30
14	AY 22989.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	19
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	50511
16	5 and 15	17289
17	exp bronchus/	20637
18	"bronch*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	229803
19	exp lung/	154598
20	"lung*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	846001
21	17 or 18 or 19 or 20	939120
22	unspecified.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	48100
23	21 and 22	6516



24	exp peritoneum/	25037
25	"periton*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	140481
26	exp retroperitoneum/	5564
27	"retroperiton*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	30415
28	24 or 25 or 26 or 27	179900
29	exp connective tissue/	209391
30	exp soft tissue/	15740
31	"connect*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	267172
32	soft.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	153407
33	"tissu*" .ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	2567326
34	31 or 32	415810
35	33 and 34	196105
36	29 or 30 or 35	379829
37	22 and 36	1002
38	thorax.ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	202635
39	36 and 38	6339
40	23 or 28 or 37 or 39	193010
41	5 and 15 and 40	468
42	exp meta analysis/	78922
43	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	78463
44	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	62736
45	or/42-44	150279
46	cancerlit.ab.	689
47	cochrane.ab.	35843
48	embase.ab.	33437
49	(psychlit or psyclit).ab.	983
50	(psychinfo or psycinfo).ab.	8480
51	(cinahl or cinhal).ab.	11011
52	science citation index.ab.	2195
53	bids.ab.	403
54	or/46-53	55695
55	reference lists.ab.	10152

56	bibliograph\$.ab.	13650
57	hand-search\$.ab.	4618
58	manual search\$.ab.	2688
59	relevant journals.ab.	848
60	or/55-59	28637
61	data extraction.ab.	12015
62	selection criteria.ab.	20570
63	61 or 62	31194
64	review.pt.	1854115
65	63 and 64	18061
66	letter.pt.	723671
67	editorial.pt.	424379
68	animal/	1042387
69	human/	12158963
70	68 not (68 and 69)	710437
71	or/66-67,70	1849396
72	45 or 54 or 60 or 65	183729
73	72 not 71	177334
74	Clinical trial/	838166
75	Randomized controlled trial/	346314
76	Randomization/	60899
77	Single blind procedure/	18713
78	Double blind procedure/	110741
79	Crossover procedure/	39346
80	Placebo/	199008
81	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	97676
82	Rct.tw.	13283
83	Random allocation.tw.	1212
84	Randomly allocated.tw.	18856
85	Allocated randomly.tw.	1820
86	(allocated adj2 random).tw.	532
87	Single blind\$.tw.	13063

88	Double blind\$.tw.	123722
89	((treble or triple) adj blind\$.tw.	312
90	Placebo\$.tw.	181753
91	Prospective study/	252871
92	or/74-91	1311794
93	Case study/	21302
94	Case report.tw.	222049
95	Abstract report/ or letter/	728124
96	or/93-95	966103
97	92 not 96	1277612
98	73 or 97	1372319
99	41 and 98	208
100	exp carcinoma/	610985
101	"carcinom*".ti,ot,sh,hw,ab,tn,mf,dm,dv,kw.	659819
102	100 or 101	770243
103	5 or 102	2677166
104	15 and 103	17353
105	40 and 104	468
106	98 and 105	208

Strategia i wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 14.01.2014 r.)

<u>ID</u>	<u>Search</u>	<u>Hits</u>
<b>#1</b>	<b>MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees</b>	<b>883</b>
<b>#2</b>	<b>bronch*</b>	<b>18910</b>
<b>#3</b>	<b>MeSH descriptor: [Lung] explode all trees</b>	<b>3169</b>
<b>#4</b>	<b>lung*</b>	<b>26618</b>
<b>#5</b>	<b>unspecified</b>	<b>1914</b>
<b>#6</b>	<b>#1 or #2 or #3 or #4</b>	<b>39425</b>
<b>#7</b>	<b>#5 and #6</b>	<b>333</b>
<b>#8</b>	<b>MeSH descriptor: [Peritoneum] explode all trees</b>	<b>388</b>
<b>#9</b>	<b>periton*</b>	<b>3841</b>
<b>#10</b>	<b>retroperiton*</b>	<b>435</b>
<b>#11</b>	<b>#8 or #9 or #10</b>	<b>4266</b>
<b>#12</b>	<b>MeSH descriptor: [Connective Tissue] explode all trees</b>	<b>3785</b>
<b>#13</b>	<b>Connect*</b>	<b>6055</b>
<b>#14</b>	<b>Soft</b>	<b>5964</b>

<u>#15</u>	<u>Tiss* 26158</u>	
<u>#16</u>	<u>#13 or #14</u>	<u>11690</u>
<u>#17</u>	<u>#15 and #16</u>	<u>4714</u>
<u>#18</u>	<u>#12 or #17</u>	<u>8147</u>
<u>#19</u>	<u>unspecified</u>	<u>1914</u>
<u>#20</u>	<u>#18 and #19</u>	<u>148</u>
<u>#21</u>	<u>MeSH descriptor: [Connective Tissue] explode all trees</u>	<u>3785</u>
<u>#22</u>	<u>Connect*</u>	<u>6055</u>
<u>#23</u>	<u>Soft</u>	<u>5964</u>
<u>#24</u>	<u>Tiss* 26158</u>	
<u>#25</u>	<u>#22 or #23</u>	<u>11690</u>
<u>#26</u>	<u>#24 and #25</u>	<u>4714</u>
<u>#27</u>	<u>#21 or #26</u>	<u>8147</u>
<u>#28</u>	<u>thorax</u>	<u>2818</u>
<u>#29</u>	<u>#27 and #28</u>	<u>53</u>
<u>#30</u>	<u>#7 or #11 or #20 or #29</u>	<u>4713</u>
<u>#31</u>	<u>MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees</u>	<u>48670</u>
<u>#32</u>	<u>neoplasm*</u>	<u>43883</u>
<u>#33</u>	<u>#31 or #32</u>	<u>51022</u>
<u>#34</u>	<u>MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees</u>	<u>624</u>
<u>#35</u>	<u>sarcom*</u>	<u>1160</u>
<u>#36</u>	<u>#34 or #35</u>	<u>1307</u>
<u>#37</u>	<u>MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees</u>	<u>8350</u>
<u>#38</u>	<u>carcinom*</u>	<u>18070</u>
<u>#39</u>	<u>#37 or #38</u>	<u>19843</u>
<u>#40</u>	<u>#33 or #36 or #39</u>	<u>56807</u>
<u>#41</u>	<u>#30 and #40</u>	<u>942</u>
<u>#42</u>	<u>MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees</u>	<u>1005</u>
<u>#43</u>	<u>sirolimus</u>	<u>1601</u>
<u>#44</u>	<u>rapamycin</u>	<u>276</u>
<u>#45</u>	<u>Rapamune</u>	<u>104</u>
<u>#46</u>	<u>Wyeth Brand of Sirolimus</u>	<u>0</u>
<u>#47</u>	<u>I-2190A</u>	<u>0</u>
<u>#48</u>	<u>I2190A</u>	<u>0</u>
<u>#49</u>	<u>AY 22-989</u>	<u>2</u>
<u>#50</u>	<u>AY 22 989</u>	<u>2</u>
<u>#51</u>	<u>AY 22989</u>	<u>3</u>
<u>#52</u>	<u>#43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51</u>	<u>1666</u>
<u>#53</u>	<u>#41 and #52</u>	<u>4</u>

**Wykres QUOROM dla wyszykiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej PubMed, EMBASE, Cochrane Library**