



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Obsługi Rady Przejrzystości

**Doksorubicyna
liposomalna niepegylowana,
w rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C34.9 oraz C49.2**
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-15/2014

Warszawa, kwiecień 2014 r.

Zastosowane skróty:

ACCP – American College of Chest Physicians

AHS – Alberta Health Services

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASCO – American Society of Clinical Oncology

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

CAE – schemat: cyklofosamid, doksorubicyna, etopozyd

CAV – schemat: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna

CCA – Cancer Council Australia

CCO – Cancer Care Ontario

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

EGFR – ang. *epidermal growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu naskórka

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HAS – Haute Autorité de Santé

KOS – Konferencja Okrągłego Stołu

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

mg – milligram

Mbq – mega bekerel, jednostka miary

MSAC – Medical Services Advisory Committee

MTM – mięsak tkanek miękkich

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NHMRC – National Health and Medical Research Council

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NPLD – ang. *non-pegylated liposomal doxorubicin* - doksorubicyna liposomalna niepegylowana

NSCLC/NDRP – ang. *non-small cell lung cancer* - niedrobnokomórkowy rak płuca

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PUO – Polska Unia Onkologii

SCLC/DRP – ang. *small cell lung cancer* - rak drobnokomórkowy płuca

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – Scottish Medicines Consortium

TNM – ang. *Tumor Node Metastases* - klasyfikacja kliniczno-patologiczna stopnia zaawansowania nowotworów

UICC – Union for International Cancer Control

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych	16
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej	18
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	18
2.2.1. Interwencje	18
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	18
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	20
2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	20
2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	21
2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	21
2.2.1.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	22
3. Opinie ekspertów	26
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	27
4.1. Rekomendacje kliniczne	27
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	31
5. Analiza kliniczna	32
5.1. Metodologia analizy klinicznej	32
5.2. Wyniki analizy klinicznej	33
5.2.1. ICD-10: C34.9 Pacjenci z nowotworem złośliwym oskrzeli lub płuca, nieokreślonym	33
5.2.2. ICD-10: C49.2 Pacjenci z nowotworem złośliwym tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem	33
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	34
5.4. Bezpieczeństwo	34
5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	35
6. Analiza ekonomiczna	35
6.1. Podsumowanie analizy ekonomicznej	36
7. Analiza wpływu na budżet	36
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
7.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	37
8. Podsumowanie	37
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	37
9. Piśmiennictwo	40
9.1. Strategia wyszukiwania informacji	51
9.2. Diagram selekcji badań	54

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

26-03-2014
MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana

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

- ICD: 10 C34.9: Nowotwór złośliwy: oskrzela lub płuco, nieokreślone
- ICD: 10 C49.2: Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone oraz nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem).

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

Zlecenie z dnia 26 marca 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu oraz do podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Myocet z prośbą o przedstawienie warunków finansowania w innych krajach w ramach ocenianych rozpoznanań.

2.1. Problem zdrowotny

C34.9 – nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nieokreślone)

Definicja

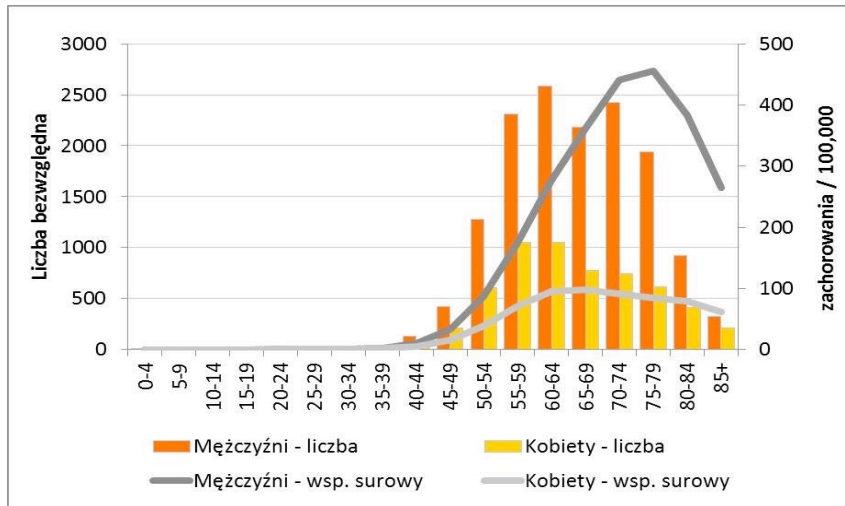
Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Typ nieokreślony dotyczy przy tym przypadku gdy rozpoznanie nie określa dokładnie pochodzenia tkankowego nowotworu.

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, PUO 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 płuca (NDRP).

[M.Krzakowski, K.Warzocho, PUO 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"> • brodawkowaty, • jasnokomórkowy, • z drobnych komórek, • podstawno komórkowy
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • złożony
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) <ul style="list-style-type: none"> • zmiana przedinwazyjna, <ul style="list-style-type: none"> ○ nietypowa hiperplazja gruczołowa, ○ gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, 	

<ul style="list-style-type: none"> śluzotwórczy, mieszany), <ul style="list-style-type: none"> o gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak naciekający (z przewagą tkania <i>lepidic</i>, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu), • inne postacie gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> • sygnetowatokomórkowy
Rak wielokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • z cechami neuroendokrynności, • mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, • podstawnokomórkowy, • rak limfoepitelioidalny, • jasnokomórkowy
Rak gruczołowo - płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo – mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowato - komórkowego lub olbrzymiokomórkowego <ul style="list-style-type: none"> • pleomorficzny, • wrzecionowatokomórkowy, • olbrzymiokomórkowy, • mięsakovak, • <i>blastoma</i> płuc 	
Rakowiaki <ul style="list-style-type: none"> • typowy, • atypowy 	
Raki z gruczołów typu śliniankowego <ul style="list-style-type: none"> • śluzowo – naskórkowy, • gruczołowo – torbielowaty, • inne 	
Raki niesklasyfikowane	

[M.Krzakowski, K.Warzochoa, 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
Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących); Duszność; Krwioplucie; Ból w klatce piersiowej; Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc; Chrypka; Zaburzenia połykania; Ból w barku.	Ból stawów; Ogólne osłabienie; Ubytek masy ciała; Podwyższenie ciepłoty ciała; Zaburzenia czucia powierzchniowego; Objawy zakrzepowego zapalenia żył; Inne objawy zespołów paranowotworowych.

[M.Krzakowski, K.Warzocho, PUO 2013]

Badanie przedmiotowe

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

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru płucowego, 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 płucowego);
- 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, PUO 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, PUO 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, PUO 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, PUO 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 wewnątrzprzełykowej (EUS, *oesophageal 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, PUO 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 przełyk).

[M.Krzakowski, K.Warzocho, PUO 2013]

Tabela 3. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2009)

Cecha	Charakterystyka
T TX	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;
T0 Tis	Brak cech guza pierwotnego; Rak <i>in situ</i> ;
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych,
T1a T1b	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm; Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm ;
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej; naciekanie opłucnej trzewnej; towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca;
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej); przepona; nerw przeponowy; opłucna śródpiersiowa; osierdzie; 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;
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: śródpiersie; serce; wielkie naczynia; tchawica; nerw krtoniowy wsteczny; przelyk; kręgi; ostroga główna; lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca;
N NX N0	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych;
N1	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych;
N2 N3	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego); Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy; 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;
M MX M0	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych;
M1 M1a M1b	Nieobecność przerzutów odległych; Obecność przerzutów odległych; Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia; Przerzuty w odległych narządach .

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

Tabela 4. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2009).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	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.Warzocho, PUO 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.Warzocho, PUO 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 wewnątrzskrzelową brachyterapię lub inne metody udrażniania dróg oddechowych, przynoszące szybko zmniejszenie doległości.
- 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 szansę 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 okołooskrzelowych 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 cechą 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 przełyku, 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 remisji 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 rozsiaanej 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 umożliwia 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.Warzocha, PUO 2013]

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

C49.2 Nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem

Grupa C49 wg klasyfikacji ICD-10 uwzględnia nowotwory złośliwe tkanek miękkich wywodzących się z tkanki łącznej, z uwzględnieniem nowotworów złośliwych: naczyń krwionośnych; kaletki; tkanki chrzęstnej; powięzi; tkanki tłuszczowej; więzadła, z wyjątkiem macicy; naczyń limfatycznych; mięśni; mazi stawowej; ścięgien.

Z omawianej grupy wyklucza się natomiast nowotwory złośliwe wywodzące się z powyższych tkanek, które

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

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej,

mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnionych do wysoko-dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Około 20% MTM występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej. [CMKP 2011]

Klasyfikacja

Nowotwory tkanek miękkich to bardzo różnorodna grupa. Ze względu na rodzaj tkanki, z której się wywodzą, nowotwory te podzielić można na następujące kategorie: tłuszczakomięsaki (guzy tłuszczowe); fibroblastyczne (włóknakiomięsaki); włóknakiomięsaki histiocytarne; mięsaki gładko komórkowe; mięsaki okołonaczyniowe (perycytarne); mięśniakiomięsaki prążkowanokomórkowe; mięsaki z naczyń krwionośnych; chrząstkiomięsaki; mięsaki bliżej nie określone.

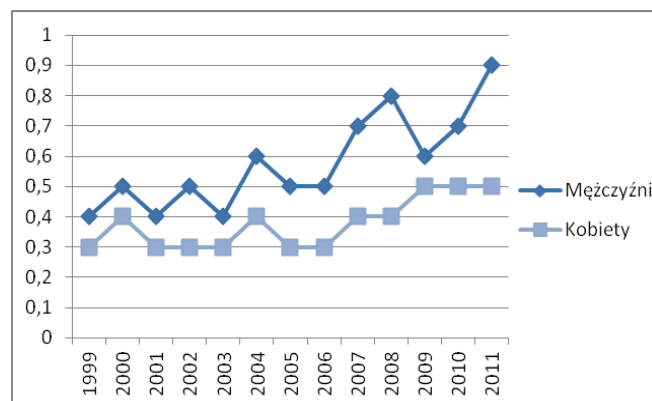
Każda z kategorii dzieli się na podtypy (ponad 100), wśród których wyróżniono ok. 30 rodzajów nowotworów o charakterze złośliwym, tj. MTM. [WHO 2002, <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf>] [<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C45-C49>]

Epidemiologia

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

[PUO 2011]

Liczba zgonów jest relatywnie niska w stosunku do innych typów nowotworów, aczkolwiek tendencja w ostatnich latach jest wzrostowa. W 2010 roku odnotowano średnią zapadalność na poziomie 1,35/100 000, natomiast wskaźnik zgonów na 100 000 mieszkańców w tym samym roku wyniósł 0,6. Zachorowania i zgony w rozpoznaniu C49 występują nieznacznie częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet.



Rysunek 3. Liczba zgonów z powodu MTM (ICD-10: C49) w latach 1999-2011; współczynniki standaryzowane na 100 tys. mieszkańców [Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krm/>]

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości nowotworów złośliwych tkanek miękkich jest nieznaną. W rzadkich przypadkach zauważono wpływ czynników genetycznych i środowiskowych, napromieniowania, infekcji wirusologicznych lub spadku odporności immunologicznej na rozwój choroby. Większe ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłóknakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny - zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyne). [PUO 2011]

Obraz kliniczny

Kliniczny obraz MTM jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, zlokalizowany najczęściej podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postaci MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególną

uwagę powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub też „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. MTM jamy otrzewnej stanowią 20% wszystkich MTM, natomiast okolicy zaotrzewnowej – ok. 15% wszystkich przypadków. Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływowa, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa. [PUO 2011]

Diagnostyka

Diagnostykę należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu. Najczęstszym objawem MTM jest niebolesny guz. Niezbędnym elementem diagnostycznym w MTM jest biopsja guza umożliwiająca postawienie rozpoznania histopatologicznego. Konieczne jest także określenie stopnia zaawansowania klinicznego, który stanowi kombinację najistotniejszych czynników prognostycznych: stopnia złośliwości histologicznej (G), wielkości i lokalizacji guza (T) oraz obecności przerzutów (M). [PUO 2011]

Leczenie i cele leczenia

W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne. Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Radioterapia w skojarzeniu z chirurgią jest obecnie standardowym postępowaniem w leczeniu MTM. Wyjątek stanowią MTM o niskiej złośliwości (G1) i wielkości poniżej 5 cm. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki. Współczesne agresywne skojarzone leczenie wielospecjalistyczne, prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, połączone ze stosowaniem technik rekonstrukcyjnych i leczeniem rehabilitacyjnym, pozwala w większości MTM o lokalizacjach kończynowych na oszczędzenie kończyny oraz osiągnięcie ponad 70% przeżyć 5-letnich. [CMKP 2011]

Przebieg naturalny i rokowanie

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują: stopień złośliwości histologicznej (*grading*; G); wielkość guza pierwotnego; położenie guza (pod- lub nadpowięziowo); obecność przerzutów; stan marginesu chirurgicznego; wystąpienie wznowy.

Ocena zaawansowania jest niezbędna dla oceny rokowania indywidualnego chorego, a także wyboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w przypadku takich rzadkich nowotworów jak MTM. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena histologiczna materiału biopsyjnego. [Ruka 2010]

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego nie różnicują sposobów leczenia ze względu na lokalizację zmian nowotworowych. Metody te zależą natomiast od typu histologicznego nowotworu oraz stopnia jego zaawansowania.

ICD-10: C34.9

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych płuca obejmuje (w zależności od typu histologicznego) stosowanie cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetrekselem (możliwe jest również stosowanie monoterapii jednym z wymienionych leków) oraz – w przypadku drobnokomórkowego raka – cyklofosfamidu, doksorubicyny w konwencjonalnej postaci, winkrystyny lub etopozydu, ifosfamidu.

[PUO 2013, opinia ekspercka – prof. Maciej Krzakowski]

Ze względu na charakter ocenianego wskazania oraz uzależnienie sposobu leczenia raka płuca od typu histologicznego nowotworu trudno wskazać jednoznacznie komparator dla doksorubicyny liposomalnej

niepegylowanej w rozpoznaniu C34.9. Można jedynie stwierdzić, że bez względu na typ histologiczny najpowszechniej w raku płuca stosowane są związki platyny, najczęściej w postaci cisplatyny.

ICD-10:C49.2

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej (w zależności od typu histologicznego) obejmuje stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamidu, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Obecne wytyczne postępowania nie zawierają zaleceń w kwestii stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej zamiast doksorubicyny w postaci konwencjonalnej w przedmiotowym wskazaniu.

[PUO 2013, opinia ekspercka – prof. Maciej Krzakowski]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej:

Tabela 5. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C34.9 .

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C34.9: nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Gemcytabinum, Ifosfamidum, Irinotecanum, Lanreotidum, Methotrexatum, Mitomycinum, Octreotidum, Paclitaxelum, Topotecanum doustnie, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinore binum
<i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 6. Leki refundowane w ramach chemioterapii w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C49.2.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
C49.2: nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Darcabazinum, Docetaxelum, Etoposidum, Gemcytabinum, Idarubicin, Ifosfamidum, Irinotecanum, Methotrexatum, Paclitaxelum, Tamoxifenum, Thiotepum, Topotecanum wstrzyknięcie, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum, Temozolomidum
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie: 20 805 przypadków nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (brak odrębnych danych dla rozpoznania C34.9) oraz 636 przypadków nowotworu złośliwego: tkanki łącznej i tkanki miękkiej nieokreślonego (brak wyodrębnionych danych dla rozpoznania C49.2).

Tabela 7. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznania – ICD-10: C34 (populacja szersza niż w zleceniu).

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	19696	19553	20543	20315	20045	20232	19909	19449	20603	20832	20805	20612	20680	20749

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 11.04.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

Tabela 8. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznania – ICD-10: C49 (populacja szersza niż w zleceniu)

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	554	475	537	580	564	577	629	645	589	687	636	650	659	668

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krm/> dostęp 11.04.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01

Postać farmaceutyczna: proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji)

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

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

Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym: Jeśli Myocet jest stosowany w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m² pc.), zalecana początkowa dawka produktu Myocet wynosi 60-75 mg/m² pc. co trzy tygodnie. Leczenie zwykle trwa około 3 do 6 miesięcy.

Mechanizm działania: Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomeryzy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę in vitro. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do

serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, fosfatydylocholina, cholesterol, kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań, węglan sodu).

Interakcje: Nie przeprowadzono specyficznych badań zgodności produktu Myocet z innymi lekami. Prawdopodobne są interakcje produktu Myocet z substancjami, które powodują interakcje z konwencjonalną doksorubicyną. Stężenie doksorubicyny i jej metabolitu - doksorubicynolu - w osoczu może ulec zwiększeniu w przypadku podawania doksorubicyny z cyklosporyną, werapamilem, paklitakselem lub innymi lekami, które są inhibitorami glikoproteiny P. Interakcje z doksorubicyną odnotowano także w przypadku jednoczesnego stosowania streptozocyny, fenobarbitalu, fenytoiny i warfaryny. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania produktu Myocet na inne substancje. Niemniej jednak, doksorubicyna może potęgować toksyczność innych środków przeciwnowotworowych. Jednoczesne podawanie innych leków o znanym działaniu kardiotoksycznym lub leków o działaniu nasercowym (np. antagonistów wapnia) może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności. Jednoczesne podawanie innych leków w liposomach lub kompleksach z lipidami, lub dożylnych emulsji tłuszczowych może zmienić charakterystykę farmakokinetyczną produktu Myocet.

[ChPL Myocet]

Tabela 9. Kraje, w których lek Myocet jest zarejestrowany (na podstawie: <http://www.drugs.com/international/doxorubicin.html> (dostęp 08.04.2014 r.))

Kraj	Nazwa handlowa
Cephalon, Czech Republic; Cephalon, Germany; Cephalon, Finland; Cephalon, United Kingdom; Cephalon, Hungary; Cephalon, Ireland; Cephalon, Iceland; Cephalon, Italy; Cephalon, Luxembourg; Cephalon, Norway; Cephalon, Sweden; Cephalon, Slovakia; Cephalon Europe, Lithuania; Cephalon Pharma, Denmark; Elan, Netherlands; Elan Pharma, Latvia; Wyeth, Greece; Zeneus, Austria; Zeneus, Belgium	Myocet

Tabela 10. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Myocet.

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie / nowotwory
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg 2 zest. a 3 fiole. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiole. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	Załączniki: C.21.a.; C.21.b. <u>C21a:</u> 1. Nowotwory piersi zakwalifikowane do kodów ICD10: C50, C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9 <u>C.21.b</u> 2. Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie przedsionków, arytmia komorowa, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, nadciśnienie tętnicze z pow. kłaniami, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$; z uwzględnieniem przeciwwskazań: objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%, przebyty zawał serca < 6 tygodni, udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10: C81 CHOROBA HODGKINA, C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY), C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE, C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T, C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH.
<i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych		

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, zawierający doksorubicynę liposomalną pegylowaną, zarejestrowany w następujących wskazaniach:

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

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

Przewaga doksorubicyny w liposomach nad konwencjonalną doksorubicyną jest związana z redukcją kardiotoxyczności. Umieszczenie cząsteczek substancji czynnej w liposomach wiąże się z inną dystrybucją leku, niż to ma miejsce w przypadku klasycznej postaci chlorowodoru doksorubicyny. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach udowodniono bowiem, że liposomalne postacie antracyklin wykazują zmniejszoną dystrybucję do komórek mięśnia sercowego, błony śluzowej żołądka oraz jelit, zachowując jednocześnie jednakową skuteczność cytotoxyczną w komórkach guza nowotworowego.

[ChPL Caelyx]

Tabela 11. Warunki refundacji produktów leczniczych Caelyx (doksorubicyna liposomalna pegylowana) oraz Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana): leki dostępne w ramach chemioterapii.

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne	0

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDŚ -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf

Subst. czyn.	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. á 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 836,0	1 927,8	1 927,8	bezpłatne	0
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składnik do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4 297,3	4 512,2	4 512,2	bezpłatne	0

UCZ - urzędowa cena zbytu, CHB - cena hurtowa brutto, WLF- wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności, WDŚ -wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

[ChPL Myocet]

2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie MZ dotyczy 2 wskazań w ramach chemioterapii niestandardowej:

C49.9 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem;

C34.8 – nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco, nieokreślone;

2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 12. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Stosowanie liposomalnej doksorubicyny pegylowanej jest uzasadnione w wybranych – nielicznych – sytuacjach chorych na raka piersi i raka jajnika, u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do chemioterapii z udziałem doksorubicyny w postaci konwencjonalnej. Liczba chorych z wskazaniami do stosowania jest bardzo niewielka i trudna do oszacowania (wskazane skorzystanie z zasobów Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia).

2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Odnaleziono opinie Rady Przejrzystości dotyczące przedmiotowej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha), C49.6 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone), C56 (nowotwory złośliwe jajnika) oraz w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia Rekomendacja nr 73/2012 z r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	24 września 2012 r.	Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)	W leczeniu chłoniaków nieziarnicznych	RP uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m ²).	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych.
Stanowisko RP nr 230/2013 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 154/2013	28.10. 2013 r.	Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)	Rozpoznania zakwalifikowane do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) C49.6 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej tułowia, nie określone), C56 (nowotwory złośliwe jajnika).	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do doksorubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF+40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną	„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56, rozumianego, jako wchodzące w skład chemioterapii niestandardowej.” „(...) Prezes Agencji, zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne doksorubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.”

Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
				konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 Rekomendacja nr 87/2014	24 marca 2014 24 marca 2014 r.	Doksorubicyna liposomalna niepegylowana	Rozpoznania zakwalifikowane do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca)	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. „Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.”	„(...) Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8.” „(...) Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

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

Tabela 14. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD: C49.2.

Nr Stanowiska RP oraz Rekomendacji Prezesa	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RP nr 25/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 19/2011 Data: 28.03. 2011 r.	Yondelis® (trabectedyna)	Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich	„Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabectedyna)” poprzez utworzenie	„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabectedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków (tłuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe). Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla zasadność obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień).

			terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków.”	Do czasu utworzenia programu zdrowotnego uwzględniającego powyższe warunki, Prezes Agencji wskazuje na potrzebę pozostawienia przedmiotowej terapii w ramach chemioterapii niestandardowej.”
Stanowisko RK nr 12/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2011 Data: 28.02.2011 r.	Glivec® (imatynib)	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniami mięsakami skóry.	„Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie guzowatych włókniami mięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, polegającą na usunięciu świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Rada stoi na stanowisku, aby do czasu utworzenia ww. programu zdrowotnego, lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.”	„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie guzowatych włókniami mięsaków skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego, jako świadczenie wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, polegającą na usunięciu przedmiotowego świadczenia z listy świadczeń wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej i na utworzeniu terapeutycznego programu zdrowotnego realizowanego w ograniczonej liczbie ośrodków w kraju. Prezes Agencji uważa za zasadne, aby do czasu utworzenia odpowiedniego programu zdrowotnego lek był finansowany na dotychczasowych zasadach.”

Tabela 15. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD: C34.8.

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 i 181/2013 Rekomendacja nr 114/2013 i 115/2013 z dnia 9.09.2013 r. Prezesa AOTM. Data: 9.09.2013 r.	Ocena leku Xa kori (kryzotynib) kod EAN: 5909991004484 we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”	<u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).” <u>Uzasadnienie:</u> „Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xa kori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 r. dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xa kori (kryzotyn b) ze środków publicznych należy uznać za	<u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, EAN 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), realizowanym w ramach programu lekowego.” <u>Uzasadnienie:</u> „Kryzotynib został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2001 r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w którym nie potwierdzano wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo. Wniosek o finansowanie produktu Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny.”

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.”	
Stanowisko RP nr 182/2013 z dnia 9.09.2013 r. oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2013 z dnia 9.09.2013	Ocena produktu leczniczego Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefityn b (II linia leczenia)	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefityn b) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR.</p> <p>Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące (...).”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum), we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).(...)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed”.</p>
Stanowisko RP nr 102/2012, 103/2012, 104/2012 z dnia 30.10.2012 r. oraz Rekomendacja nr 92/2012, 93/2012, 94/2012 Prezesa AOTM	Ocena produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334261) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotyn b (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia (...) prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyliła się do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. (...) Biorąc pod uwagę złożoność choroby, terapia erlotynibem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i pozytywny wpływ na jakość życia chorych.”</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9.06.2011 r. oraz	II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotyn b)”	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotyn b” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotyn b z katalogu</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa AOTM z dnia 9.06.2011 r.</p>		<p>substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywną mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>	<p>substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym (z aktywną mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan taki zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego. Równocześnie Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR).”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20.12.2010 r.</p> <p>Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa AOTM z dnia 20.12.2010 r.</p>	<p>Leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej).”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, (...) przychylił się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7.09.2010 r.</p> <p>Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa AOTM</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzyzłoniaka opłucnej). Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „(...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego. Umożliwi to</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu, zaś w innym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.” <u>Uzasadnienie:</u> „Radzie przedstawiono dane dotyczące stosowania pemetreksedu jedynie w II rzucie leczenia niedrobnokomorkowego raka płuc. Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.”	skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.”
<i>Zródło:</i> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych			

3. Opinie ekspertów

Otrzymano jedną opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie. Ekspert wyraził negatywne stanowisko w kwestii zastosowania i finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w przedmiotowych wskazaniach.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16. Kluczowe argumenty podane w stanowiskach Eksperskich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii medycznej.

Ekspert	Stanowisko	
	ICD C34.9	ICD49.2
Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dz. onkologii klinicznej [nie zgłoszono konfliktu interesów]	Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	
	Nie dotyczy – liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów płuca.	Nie dotyczy – liposomalna doksorubicyna niepegylowana nie powinna być stosowana u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej.
	Kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanych na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	
	Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych płuca obejmuje stosowanie – w zależności od histologicznego typu – cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem (możliwe jest również stosowanie monoterapii jednym z wymienionych leków) oraz – w przypadku drobnokomórkowego raka – cyklofosfamidu, doksorubicyny w konwencjonalnej postaci, winkrystyny lub etopozydu, ifosfamidu. Obecne wytyczne postępowania nie zalecają stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej zamiast doksorubicyny w postaci konwencjonalnej w przedmiotowym wskazaniu.	Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje stosowanie – w zależności od histologicznego typu – doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamidu, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo. Obecne wytyczne postępowania nie zalecają stosowania liposomalnej doksorubicyny pegylowanej zamiast doksorubicyny w postaci konwencjonalnej w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 17. Stanowiska własne w kwestii finansowania wnioskowanej technologii przedstawione przez ekspertów.

Ekspert	Stanowisko	
	ICD C34.9	ICD49.2
Prof. Maciej Krzakowski – konsultant krajowy w dz. onkologii klinicznej	Finansowanie z publicznych środków liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej nie jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów płuca.	Finansowanie z publicznych środków liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej nie jest uzasadnione u chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów tkanki łącznej i tkanki miękkiej.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniach mięsaki tkanek miękkich oraz nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, w których zawierają się przedmiotowe wskazania, zaklasyfikowane do kodów ICD-10: C49.2 oraz 34.9.

Odnaleziono 6 rekomendacji dla nowotworów tkanki miękkiej oraz 2 dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca, 8 dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca oraz 5 traktujących o różnych typach nowotworów płuca, w tym o nowotworze drobno- i niedrobnokomórkowym. Żadna w opracowanych standardach leczenia nie uwzględniała doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

We wskazaniu mięsaki tkanek miękkich, które zawiera przedmiotowe rozpoznania określone w klasyfikacji ICD-10, 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, doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest zalecana podczas leczenia nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej oraz o znacznych rozmiarach guza (>10 cm). Większość wytycznych (dwie polskie, europejska oraz amerykańska) za podstawę leczenia cytostatycznego uznaje antracykliny (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna) w terapii skojarzonej lub w monoterapii. Dwie spośród 6 rekomendacji (brytyjska i kanadyjska) nie wymieniają rodzajów cytostatyków wchodzących w skład zalecanej chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca wskazują, że leczenie tego typu nowotworów jest silnie uzależnione od typu histologicznego zmian nowotworowych oraz stopnia zaawansowania choroby (wg klasyfikacji TNM). Każde stadium choroby wymaga dostosowania rodzaju terapii do aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Jak sugerują zidentyfikowane wytyczne, leczenie raka oskrzela i płuca nie zależy od lokalizacji zdiagnozowanego guza. W związku z powyższym, terapia chorych z rozpoznaniem C34.9 opiera się na wytycznych i rekomendacjach dotyczących zarówno nie drobnokomórkowego, jak też drobnokomórkowego raka płuca i oskrzela.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 18. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej.

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
C49 (nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej, nieokreślony)		
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP), 2011	Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania: Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm: Leczenie chirurgiczne Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm: - I linia: Leczenie chirurgiczne - II linia: Radioterapia pooperacyjna
		Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm: I linia: Leczenie chirurgiczne II linia: Radioterapia pooperacyjna Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm: I linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*) II linia: Leczenie chirurgiczne III linia: Leczenie indywidualizowane: radioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna*.
Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5 lat. *W przypadku MTM bez cech rozsiewu choroby chemioterapia powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego). W przypadku rozsiewu choroby zalecenia są następujące: Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna); Chemioterapia drugiej linii: ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina z docetaksemem i trabectedyna.		

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna).			
		Stopień zaawansowania*	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia**	Chemioterapia**
		I	+	-	-
		II	+	+	-
		III	+	+	+/?
		IV	+/?	?	+
		*Oceniany pod względem występowania przerzutów; **Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub radioterapii paliatywnej; ? – indywidualizacja postępowania			
		Leczenie skojarzone: chirurgia + radioterapia +/- chemioterapia W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego TNM oraz podtypu histologicznego mięsaka wyróżnia się następujące schematy postępowania:			
		Nowotwór stopnia G1 o wielkości < 5 cm:			
		Leczenie chirurgiczne			
		Nowotwór stopnia G1 o wielkości > 5 cm:			
		I linia:	II linia:		
		Leczenie chirurgiczne	Radioterapia pooperacyjna		
		Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości < 10 cm:			
		I linia:	II linia:		
		Leczenie chirurgiczne	Radioterapia pooperacyjna		
		Nowotwór stopnia G2 lub G3 o wielkości > 10 cm:			
		I linia:	II linia:	III linia:	
		Leczenie eksperymentalne: radioterapia przedoperacyjna/ chemioterapia przedoperacyjna*)	Leczenie chirurgiczne	Leczenie eksperymentalne: chemioterapia pooperacyjna/ chemioterapia pooperacyjna*.	
		Po każdym ze schematów leczenia zalecana jest rehabilitacja pooperacyjna oraz badania kontrolne co 3-6 miesięcy przez 5-10 lat.			
		Uzupełniająca chemioterapia w MTM (wyjątek: MTM drobnokomórkowy i mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Leczenie w stadium uogólnienia:			
		Chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) lub ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel;			
		Chemioterapia drugiej linii: trabectedyna.			
		Leczenie chirurgiczne jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku dojrzałych MTM o określonej lokalizacji.			
		W guzach nieoperacyjnych lub w przypadku braku usunięcia całego guza, zaleca się zindywidualizowane leczenie (po konsultacji z pacjentem). Możliwymi opcjami terapeutycznymi są:			
		Chemioterapia i/lub radioterapia (poziom wiarygodności dowodów III, A) lub			
		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).			
		Leczenie zaawansowanego MTM z metachronicznymi przerzutami do płuc:			
		Leczenie operacyjne (jeśli możliwe jest całkowite usunięcie przerzutów),			
		Chemioterapia dopuszczalna jako uzupełnienie leczenia operacyjnego w przypadku występowania czynników prognostycznych (krótki okres między pojawianiem się przerzutów oraz duża liczba przerzutów);			
		Leczenie zaawansowanego MTM z synchronicznymi przerzutami do płuc:			
		Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna,			
		Leczenie operacyjne jako uzupełnienie, gdy możliwe jest całkowite usunięcie ognisk przerzutowych;			
		Leczenie zaawansowanego MTM z przerzutami poza płuca:			
		Chemioterapia jako podstawowa opcja terapeutyczna.			
		Schemat stosowanej chemioterapii:			
		I linia:			
		Standardowe leczenie – terapia skojarzona: antracykliny + ifosfamid (pod względem wydłużenia czasu przeżycia, nie ma klinicznie udowodnionej przewagi terapii skojarzonej nad doksorubicyną w monoterapii)			
		Taksany lub gemcytabina +/- docetaksel (mięsaki naczyń krwionośnych)			
		Doksorubicyna + dakarbazyna (mięsaki gładkokomórkowe)			
Polska	Polska Unia Onkologii (PUO), 2013				
Europa	European Society for Clinical Oncology (ESMO), 2012				

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje														
		<p>Imatynib (włókniakomięśaki skóry)</p> <p>Mimo braku rzetelnych dowodów naukowych na skuteczność poniższych schematów, w przypadku niepowodzenia terapii I linii stosuje się:</p> <p>II linia:</p> <p>Ifosfamid (w standardowej dawce jeśli nie stosowano wcześniej, lub w zwiększonej dawce - jeśli stosowano)</p> <p>Trabektydyna (szczególnie skuteczna w mięsakach gładkokomórkowych, tłuszczakomięsakach oraz tłuszczakomięsakach śluzowatych)</p> <p>Gemcytabina + docetaksel (lub gemcytabina w monoterapii)</p> <p>Dakarbazyna + gemcytabina (mięśaki gładkokomórkowe)</p> <p>Pazopanib (z wyjątkiem leczenia tłuszczakomięsaków)</p> <p>Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej progresji choroby zaleca się stosowanie ridaforolimusu.</p>														
USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2007 ³	<p>Wszyscy pacjenci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół wyspecjalizowany w leczeniu MTM.</p> <p>Leczenie nowotworów operacyjnych:</p> <p>Podstawowe leczenie:</p> <p>Opcjonalna terapia przedoperacyjna (radioterapia; chemioterapia - wśród typów MTM wrażliwych na cytostatyki) (poziom dowodów: 2B)</p> <p>Leczenie operacyjne</p> <p>Rozważenie pooperacyjnej radioterapii (R0 w przypadku wysokiego stopnia złośliwości nowotworu, R1 w każdym przypadku)</p> <p>Leczenie nowotworów nieoperacyjnych/z przerzutami; do rozważenia poniższe:</p> <p>Chemioterapia</p> <p>Radioterapia</p> <p>Operacja paliatywna w celu kontroli objawów</p> <p>Najlepsza terapia wspomagająca</p> <p>Obserwacja, jeśli asymptotyczny</p> <p>Chemioterapia: zalecane leczenie:</p> <table border="0"> <tr> <td><u>Leczenie skojarzone:</u></td> <td><u>Monoterapia:</u></td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, dakarbazyna</td> <td>Doksorubicyna</td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, ifosfamid, mesna</td> <td>Ifosfamid</td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna</td> <td>Epirubicyna</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamid, epirubicyna, mesna</td> <td>Gemcytabina</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dakarbazyna</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Doksorubicyna liposomalna</td> </tr> </table>	<u>Leczenie skojarzone:</u>	<u>Monoterapia:</u>	Doksorubicyna, dakarbazyna	Doksorubicyna	Doksorubicyna, ifosfamid, mesna	Ifosfamid	Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna	Epirubicyna	Ifosfamid, epirubicyna, mesna	Gemcytabina		Dakarbazyna		Doksorubicyna liposomalna
<u>Leczenie skojarzone:</u>	<u>Monoterapia:</u>															
Doksorubicyna, dakarbazyna	Doksorubicyna															
Doksorubicyna, ifosfamid, mesna	Ifosfamid															
Doksorubicyna, ifosfamid, mesna, dakarbazyna	Epirubicyna															
Ifosfamid, epirubicyna, mesna	Gemcytabina															
	Dakarbazyna															
	Doksorubicyna liposomalna															
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.</p>														
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006	<p>Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowanym MTM powinni być leczeni przez lub we współpracy z wielospecjalistycznym zespołem ds. leczenia MTM.</p> <p>Podstawą leczenia MTM jest całkowita resekcja guza.</p> <p>U niektórych pacjentów kluczowymi elementami terapii jest radioterapia/chemioterapia. Wytyczne nie wymieniają rodzajów cytostatyków zalecanych w chemioterapii MTM, podkreślają natomiast konieczność udziału w leczeniu specjalistów doświadczonych w leczeniu MTM umiejscowionych w przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy.</p>														

Tabela 19. Rekomendacje kliniczne Polskiej Unii Onkologii z 2013 r. dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych płuc.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NSCLC		
Polska	Polska Unia Onkologii i (PUO), 2013	<p>Podstawą postępowania terapeutycznego w NSCLC jest leczenie operacyjne, w postaci częściowej lub całkowitej resekcji guza, którą przeprowadza się w najszybszym możliwym czasie u wszystkich pacjentów w stadium I lub II, kwalifikujących się do zabiegu. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji, zalecana jest radioterapia. Chemioterapia w tych stadiach jest natomiast rekomendowana bardzo rzadko. Kliniczne uzasadnienie ma stosowanie chemioterapii w stopniach II i IIIA zaawansowania choroby, jako chemioterapii pooperacyjnej, podczas której zaleca się leczenie cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina. Chemioterapia przedoperacyjna ma zastosowanie jedynie wśród chorych w stopniu IIIA w postaci cisplatyny skojarzonej z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksem lub</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>docetakselem.</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W IV stopniu zaawansowania nowotworu, w zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Chemioterapia oparta jest na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p>W leczeniu zaawansowanych postaci NSCLC chemioterapię stosuje się wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności w celu poprawy czasu przeżycia, kontroli choroby oraz zwiększenia jakości życia chorych (NICE 2011). W stopniach IIIA oraz IIIB zaleca się radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. W ramach równoczesnej radio- i chemioterapii wytyczne najczęściej sugerują stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina.</p>
SCLC		
Polska	Polska Unia Onkologów i (PUO), 2013	<p>Leczenie drobnokomórkowych nowotworów płuc (SCLC)</p> <p>W przeciwieństwie do NSCLC, w leczeniu SCLC podstawą jest chemioterapia. Schematem z wyboru stosowanym jako pierwotne leczenie SCLC jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu, natomiast rzadziej stosowany i mniej skuteczny jest schemat leczenia zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę (konwencjonalną) oraz winkrystynę (CAV) lub etopozyd. Jednocześnie podkreśla się, że terapia oparta na antracyklinach nie jest zalecana dla osób z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie może być stosowana równocześnie z radioterapią klatki piersiowej.</p> <p>Leczenie chorych z nawrotem SCLC po wcześniejszej chemioterapii lub radiochemioterapii zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem SCLC po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub czas jej trwania nie przekraczał 3 miesięcy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii (np. schematu CAV po wcześniejszym stosowaniu schematu platyny-etopozyd) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii. W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (chemioterapia lub radioterapia) należy uzależnić od stanu chorego, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych..</p>

Tabela 20. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zastosowania doksorubicyny w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli.

Organizacja, rok	Uwzględnienie doksorubicyny konwencjonalnej/liposomalnej niepegylowanej	Komentarz
NSCLC		
PUO 2013	Nie	-
SIGN 2014	Nie	-
CCA 2013	Nie	-
KCE 2013	Tak	Schemat leczenia: cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid oraz cisplatyna + doksorubicyna + tegafur + uracyl – wskazana opcja leczenia w chemioterapii adjuwantowej lokalnie zaawansowanej postaci NSCLC
ESMO 2013_1	Nie	
NCCN 2013		
CCA 2013		
NICE 2011		
AHS 2011		
ASCO 2011		
AWMF 2010		
ACCP 2007		
KOS 2005		
NHMRC 2004		
SCLC		
PUO 2013	Tak	Schematy CAV lub CAE wymienione jako opcja rzadko stosowana i mało skuteczna w leczeniu SCLC.
SIGN 2014	Tak	Schemat CAV uwzględniony w rekomendacji dotyczącej resekcji guza w początkowym stadium choroby (zabieg operacyjny możliwy po nieefektywnej terapii CAV).
ESMO2013_2	Tak	Schemat CAV rekomendowany jako alternatywna dla topotekanu opcja terapeutyczna w leczeniu II linii przerzutowego stadium SCLC.

Organizacja, rok	Uwzględnienie doksorubicyny konwencjonalnej/liposomalnej niepegylowanej	Komentarz
CCA 2013	Tak	Schemat CAV, na równi z topotekaniem, rekomendowany jako II linia leczenia zaawansowanego stadium SCLC (stopień A rekomendacji*).
KCE 2013	Nie	-
NICE 2011	Nie	-
NHMRC 2004	Tak	Schemat ifosfamid + etopozyd + antracykliny (doksorubicyna /epirubicyna) wymieniony jako opcja nie poprawiająca wyników leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

W zakresie leczenia NSCLC, jak również SCLC, odnalezione wytyczne i rekomendacje zagraniczne są spójne z wyżej opisanymi rekomendacjami polskimi (PUO 2013). W ramach chemioterapii w zaawansowanym stadium NSCLC, wskazują na zastosowanie schematów dwulekowych opartych na związkach platyny (NICE 2011, SIGN 2014, NHMRC 2004, ACCP 2007, AHS 2011, ASCO 2011, AWMF 2010, CCA 2013, CCO 2012, NCCN 2013), przeznaczonych dla pacjentów w dobrym stanie sprawności (0-1 pkt. w skali ECOG), a dwie pozostałe rekomendacje, w tym jedna polska, uściślają rodzaj rekomendowanej substancji, sugerując stosowanie cisplatyny (PUO 2013, KOS 2005, ESMO 2013_1). Związki platyny najczęściej proponuje się podawać w skojarzeniu z gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetreksedem. Terapia lokalnie zaawansowanych postaci NSCLC wg odnalezionych rekomendacji powinna być oparta na pemetreksedzie lub erlotynibie, zarówno w pierwszej linii leczenia jak też w drugiej linii (SIGN 2014). Jako pooperacyjną chemioterapię adjuwantową zaleca się cisplatinę (NICE 2011).

W leczeniu SCLC zalecane jest stosowanie związków platyny w skojarzeniu z etopozydem lub topotekaniem (jeśli etopozyd jest przeciwwskazany). W leczeniu nawrotowego SCLC rekomendowana jest skojarzona chemioterapia zawierająca m.in. topotekan lub rzadziej antracykliny, w tym doksorubicynę (PUO 2013, NICE 2011, ESMO 2013_2, KCE 2013, NHMRC 2004, SIGN 2014). Wg ww. wytycznych, chemioterapia w leczeniu podtrzymującym powinna mieć zastosowanie wyłącznie podczas badań klinicznych.

Podsumowując, wśród zidentyfikowanych wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących zastosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu nowotworów płuca lub oskrzela.

Niemniej jednak przy założeniu porównywalnej skuteczności klinicznej NPLD w zestawieniu z konwencjonalną doksorubicyną (Hofheinz 2005, Theodoulou 2004) należy wskazać, iż w jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (CCA 2013) zastosowanie doksorubicyny konwencjonalnej (DXR) jest rekomendowane jako jedna ze składowych schematów CAV, wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (PUO 2013, ESMO 2013_2, NHMRC 2004, SIGN 2014) wymieniają DXR jako potencjalną opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym. Na 14 odnalezionych dokumentów zawierających informacje na temat leczenia NSCLC, tylko jeden zawierał wzmiankę na temat stosowania schematów zawierających doksorubicynę w leczeniu adjuwantowym lokalnie zaawansowanych postaci nowotworu (KCE 2013).

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2014.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) we wnioskowanych wskazaniach.

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

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

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

[ASWCS 2012]

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

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

Tabela 21. Kryteria włączenia oraz wykluczenia.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - pacjenci z nowotworami złośliwymi oskrzeli lub płuc oraz tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem	-
<u>Interwencja:</u>	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), - rekomendacje finansowe, - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne	Do przeglądu włączone zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, do analizy zostaną włączone badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, do analizy zostaną włączone opisy serii przypadków.

Opis	Komentarz
niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. ICD-10: C34.9 Pacjenci z nowotworem złośliwym oskrzeli lub płuca, nieokreślonym.

W ramach przeglądu baz danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) nie odnaleziono badań kwalifikujących się do oceny stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe: oskrzela lub płuca, nieokreślone. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową, nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov, gdzie również nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania NPLD we wskazaniu C34.

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

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli oraz nowotworów tkanki miękkiej i łącznej kończyny dolnej łącznie z biodrem przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu.

5.2.2. ICD-10: C49.2 Pacjenci z nowotworem złośliwym tkanki łącznej i tkanki miękkiej kończyny dolnej łącznie z biodrem

W ramach przeglądu baz danych (PubMed, Embase oraz Cochrane) nie odnaleziono badań kwalifikujących się do oceny stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową, nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov, gdzie również nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania NPLD we wskazaniu C49.

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

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli oraz nowotworów tkanki miękkiej i łącznej kończyny dolnej łącznie z biodrem przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie odnaleziono również żadnych przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących zastosowań doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu.

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie dotyczy (brak danych do oceny efektywności klinicznej).

5.4. Bezpieczeństwo

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 publikacje dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa (badania I fazy) stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Mross 2003

Publikacja opisująca wyniki otwartego badania I fazy typu, badającego farmakokinetykę doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej wśród pacjentów z guzami litymi (18 pacjentów, 22% chorych na MTM). Wszyscy badani otrzymywali Myocet w dawce 75 mg/m².

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi o możliwym związku z badanym lekiem były nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 4. U czterech pacjentów wystąpiła toksyczność niehematologiczna stopnia 3. w postaci podwyższonego LDH (3 pacjentów) i hiperbilirubinemii (1 pacjent).

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

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

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

Stroppa 2010

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

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

Tabela 22. Hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane o potencjalnym związku ze stosowanym leczeniem doksorubicyną liposomalną niepegylowaną wśród pacjentów z przerzutowymi MTM

Pacjent	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Początkowa dawka leku	40 mg/m ²	40 mg/m ²	40 mg/m ²	40 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²
Hematologiczne zdarzenia niepożądane								
Neutropenia	G4	G4	-	-	G4	G3	G4	G4 (NF*)
Anemia	-	-	-	-	G3	G3	G3	-
Trombocytopenia	-	-	-	-	G1	-	-	-
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane								
Zmęczenie	-	-	-	G1	G1	G2	G1	G1
Alopecja	G2	G2	G2	G2	G2	G2	G2	G2

Nudności/wymioty	-	-	-	G1	G1	G2	-	G1
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	-	-	-	-	G2	G1	-	G1
Zapalenie pęcherza moczowego	-	-	-	-	G1	-	-	-
Niewydolność nerek	-	G2	-	-	-	-	-	-
Biegunka	-	-	-	-	G2	-	-	-

G – stopień toksyczności; NF – gorączka neutropeniczna

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

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Myocet

Do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Najczęściej występujące działania niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości to: wyłysienie, astenia/zmęczenie, gorączka, ból oraz dreszcze.

W toku wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórych bądź badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji wśród pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem.

Na stronach EMA, URPL oraz FDA nie zidentyfikowano komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii.

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono danych do przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wg ChPL produktu leczniczego Myocet należą: gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunka.

6. Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji, ani pełnej, ani ograniczonej do analizy kosztów konsekwencji.

Korzyści zdrowotne

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie oszacowania korzyści zdrowotnych nie jest możliwe. W ocenianych wskazaniach nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania. We wskazaniu rejestracyjnym doksorubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m² p.c. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² p.c.

Koszty

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji w ocenianych wskazaniach. Nie otrzymano danych od NFZ w sprawie finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 oraz C49.2.

Niemniej jednak wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu C34.8 wynosiła 10 701,6 zł, a wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód wynosi [REDACTED]. Stąd wartość jednej jednostki substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową

oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób bezpośrednio powiązać rzeczywistych kosztów poniesionych przez płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL pacjenta, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej.

[Źródło: Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 - AOTM-OT-431-3/2014]

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

6.1. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

7. Analiza wpływu na budżet

Nie otrzymano danych NFZ dotyczących stanu finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wnioskowanych wskazaniach. Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono jedynie aktualny stan finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych w Polsce.

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), doksorubicyna liposomalna niepegylowana (produkt leczniczy Myocet) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Cena produktu leczniczego Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fioł. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fioł. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559) wynosi 4 512,19 zł (45,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy Myocet jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Tabela 23. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	zest. a 3 fioł. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fioł. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4 297,32	4 512,19	4 512,19	bezpłatne	0 zł
UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych							

W przypadku wskazań będących przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

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

Finansowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w rozpoznaniach zaklasyfikowanych wg ICD-10 do kodów C34.9 oraz C 49.2 wg danych przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) przekazanych pismem z dnia 11 kwietnia 2014 r., odbywa się w 9 krajach UE oraz EFTA głównie na zasadzie leczenia szpitalnego, finansowania przez ubezpieczyciela zdrowotnego po uzyskaniu uprzedniej zgody na leczenie przedmiotową substancją oraz na zasadzie uczestnictwa w programie onkologicznym.

Tabela 24. Stan finansowania wnioskowanej technologii medycznej w innych krajach wg podmiotu odpowiedzialnego.

Państwo	Wysokość refundacji	Typ finansowania leku
Austria	100%	lek szpitalny
Dania	100%	lek szpitalny
Islandia	100%	lek szpitalny, indywidualna decyzja o zastosowaniu
Lichtenstein	Indywidualna decyzja	refundacja z indywidualnego ubezpieczyciela zdrowotnego
Norwegia	100%	lek szpitalny, decyzję o zastosowaniu leku podejmuje lekarz
Portugalia	100%	lek szpitalny, decyzję o zastosowaniu leku podejmuje komisja szpitalna
Rumunia	100%	refundacja przysługuje pacjentom włączonym do Krajowego Programu Onkologicznego
Szwajcaria	Indywidualna decyzja	refundacja z indywidualnego ubezpieczyciela zdrowotnego
Wielka Brytania	100%	refundacja przysługuje pacjentom włączonym do Krajowego Programu Onkologicznego

Źródło: korespondencja z podmiotem odpowiedzialnym

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C34.9 oraz C49.2.

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

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych: dymu tytoniowego, azbestu oraz karcynogenów przemysłowych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca. W związku z powyższym do wskazania nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca odnoszą się odpowiednio wszystkie informacje dotyczące ogólnie pojęcia rak płuca.

Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów w Polsce - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 u kobiet i 15 961 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,2 i 54,1).

Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego. Podstawą leczenia pacjentów z NSCLC jest możliwie szybka resekcja guza; radioterapia i chemioterapia są metodami wykorzystywanymi częściej w zaawansowanych stadiach choroby. Z kolei w terapii SCLC podstawą leczenia jest chemioterapia. Najczęściej stosowaną i rekomendowaną grupą leków,

zarówno w NSCLC jak i SCLC, są związki platyny podawane najczęściej w skojarzeniu z innymi substancjami (zwykle etopozyd).

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka

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

Podstawą leczenia MTM jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz – w przypadku przerzutów – radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Chemioterapia u chorych na większość typów MTM powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Opis wnioskowanej technologii

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

Oceniana doksorubicyna liposomalna niepegylowana (NPLD) jest refundowana jako lek dostępny w ramach chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.21.a oraz C.21.b. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wskazania zarejestrowane zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego wskazują, że produkt leczniczy Myocet należy stosować w skojarzeniu z cyklofosfamidem we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych płuca obejmuje stosowanie (w zależności od histologicznego typu nowotworu) cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem (możliwe jest również stosowanie monoterapii jednym z wymienionych leków) oraz – w przypadku drobnokomórkowego raka – cyklofosfamidu, doksorubicyny w konwencjonalnej postaci, winkrystyny lub etopozydu, ifosfamidu.

Chemioterapia pierwotnych nowotworów złośliwych tkanki łącznej lub tkanki miękkiej obejmuje (w zależności od histologicznego typu nowotworu) stosowanie doksorubicyny w postaci konwencjonalnej, ifosfamidu, cisplatyny lub karboplatyny, dakarbazyny, daktynomycyny, winkrystyny, docetakselu, metotreksatu, gemcytabiny i trabektedyny w skojarzeniu lub pojedynczo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W celu odnalezienia dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli oraz nowotworów tkanki miękkiej i łącznej kończyny dolnej łącznie z biodrem przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library.

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, metaanaliz ani badań RCT poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Odnaleziono 2 publikacje stanowiące otwarte badania kliniczne I fazy (Mross 2004, Stroppa 2010), których głównych celem było określenie poziomu bezpieczeństwa stosowania NPLD.

Na podstawie badania Mross 2004 stwierdzono, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem NPLD należą: nudności (94%), zmęczenie (78%) oraz wymioty (67%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. w postaci gorączki, leukopenii, nudności i wymiotów zaobserwowano u 11% badanych każde, a anemię, zmęczenie i stany zapalne u 6% chorych każde. U pięciu pacjentów zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane: sepsę oraz zaburzenia moczowodowe (1 pacjent), duszności i niewydolność oddechową (1 pacjent), sepsę (1 pacjent), zapalenie oskrzeli (1 pacjent) oraz stany zapalne (1 pacjent) (Mross 2004). Niemniej jednak, badana próba pacjentów (N=18) składała się jedynie w 22% z pacjentów z MTM.

Wyniki drugiego z badań przeprowadzonego wśród pacjentów z przerzutowymi MTM (Stroppa 2010) wykazały, że bezpieczną dawką produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)

jest 40 mg/m² leku w dniu 1 w skojarzeniu z ifosfamidem w dawce 3000 mg/m² w dniu 1-3 co 3 tygodnie. u wszystkich badanych pacjentów (N=8) wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci alopecji w stopniu 2., natomiast zdarzenia w stopniu 3. lub 4. występowały w postaci neutropenii lub anemii.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Myocet, do najczęściej obserwowanych (częstość określana jako $\geq 1/10$), poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w populacji zgodnej z wnioskowaną. Ponadto, nie otrzymano danych od NFZ na temat finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanych wskazaniach.

W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Analiza wpływu na budżet

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

Cena produktu leczniczego Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559) wynosi 4 512,19 zł (45,12 zł za 1 mg bez RSS). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum, a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Rekomendacje kliniczne

Nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9. Żadna z rekomendacji dotyczących leczenia NSCLC lub SCLC nie odnosi się do stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej. Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia zaś konwencjonalną doksorubicynę, głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.9.

Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana nie została uwzględniona w rekomendacjach i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego wśród chorych ze zdiagnozowanym nowotworem tkanki łącznej i tkanki miękkiej. Chemioterapia, przyjęta jedynie za leczenie wspomagające, opiera się głównie na antracyklinach (najczęściej doksorubicyna konwencjonalna, epirubicyna).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) w rozpoznaniu C49.2.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- ACCP 2013** Howington J.A. et al, Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3-rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines; Guideline Summary NGC-9880, Chest 2013 May 143 (5 Suppl) e278S-313S.
- AHS 2011** Non-small cell lung cancer stage IV, Clinical practice guideline LU-004, Alberta Health Services, June, 2011
- ASCO 2011** Azzoli A.G., et al., 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer, Journal of Clinical Oncology, Volume 29 Number 28 October 1, 2011
- ASWCS 2012** Bowen R., Liposome-encapsulated Doxorubicin Hydrochloride (Myocet®) chemotherapy for ovarian cancer, Avon Somerset Wiltshire Cancer Services, ASWCS12 GYN016 v.1.1.a, 24.07.2012
- AWMF 2010** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Pneumologie 2010; 64, Supplement 2: e1– e164
- CCA 2013** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer, Cancer Council Australia, July 2013, http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer
- CCO 2009** Bernardini M et al., Adult Sarcoma Management in Ontario, Expert Panel Report 2009, Cancer Care Ontario, Toronto 2009;
- CCO 2012** Noble J. et al., Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer, Cancer Care Ontario, October 2012
- CMKP 2011** Meder J et al., Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
- 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
- ESMO 2013_1** Vansteenkiste J. et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi89–vi98, 2013
- ESMO 2013_2** Fruh M et al., Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Society for Clinical Oncology, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi99–vi105, June 2013, http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi99.full.pdf+html
- Hofheinz 2005** Hofheinz R.D. et al., Liposomal encapsulated anti-cancer drugs, Anti-Cancer Drugs 2005, 16:691–707, May 2005
- Jassem 2009** Jassem J., Krzakowski M, Nowotwory płuca i opłucnej; praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
- KCE 2013** Small cell and non-small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and follow-up, KCE Report 206, Belgian Health Care Knowledge Centre,
- Kołodziej 2010** Kołodziej J., Marciniak M., Rak płuca, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- Głogowska 2010** Głogowska I. et al., Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi — miejsce niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, supl A, A8–A17
- NCCN 2013** Non-Small Cell Lung Cancer, version 2.2013, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network, 2013
- NCCN 2007** Demetri G D et al., Soft tissue sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2007, National Comprehensive Cancer Network, 2007
- NHMRC 2004** Clinical Practice Guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer, National Health and Medical Research Council, March 2004
- NICE 2011** Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer, NICE clinical guideline 121, National Institute of Health and Care Excellence, April 2011
- Mross 2003** Mross K et al., Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC-D99; Myocet) in patients with solid tumors: an open label, single-dose study, Cancer Chemotherapy Pharmacology (2004) 54: 514-524, 2004
- PUO 2011** Rutkowski P., Krzakowski K., et al., Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii, tom I, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011
- PUO 2011** Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r., Polska Unia Onkologii 2011
- PUO 2013** Krzakowski M., Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Polska Unia Onkologii 2013
- PUO 2013** Rutkowski P, Krzemieniecki K, Bębenek M i wsp. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013; tom I: 457-482.
- AOTM-OT-431-33/2013** Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56 - AOTM-OT-431-33/2013

- AOTM-OT-431-3/2014** Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8 - AOTM-OT-431-3/2014
- SIGN 2014** SIGN 137: Management of lung cancer, A national clinical guideline, Health Improvement Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2014
- Sombataro 2012** Sombataro D. et al., Nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPLED) and cyclophosphamide in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: Final results of a phase II study; J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e15544)
- Theodoulou 2004** Theodoulou M., Hudis C., Cardiac Profiles of Liposomal Anthracyclines; Greater Cardiac Safety versus Conventional Doxorubicin?; CANCER May 15, 2004 / Volume 100 / Number 10

Załącznik 1.

Tabela 25. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: 34.9 – Nowotwór złośliwy: oskrzele i płuco, nieokreślone.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	bezpłatnie
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	44	43,37	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	202,99	173,47	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	283,5	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	23,81	14,46	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	48,76	43,37	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	147,42	130,1	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,92	197,32	173,47	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	283,5	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726		15,66	16,44	14,46	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,34	43,37	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	130,1	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	156,9	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	18,33	14,46	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,36	43,37	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	209,2	173,47	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	14,46	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	43,37	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatnie
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	22,68	22,68	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	39,69	39,69	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	70,88	70,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,31	70,31	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatnie
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	54,96	57,71	57,71		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	bezpłatnie
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027		36,72	38,56	38,56	
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,48	9,07	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,56	38,56	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpiat.
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,41	9,07	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,46	9,07	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,36	45,36	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	90,72	90,72	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	181,44	181,44	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405		16,09	16,89	9,07	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443		30,24	31,75	18,14	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474		38,88	40,82	40,82	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481		103,68	108,86	108,86	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535		138,24	145,15	145,15	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386		7,34	7,71	7,71	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		36,73	38,57	38,57	
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	bezpłatne
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503		64,8	68,04	68,04	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527		97,2	102,06	102,06	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534		189	198,45	198,45	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541		378	396,9	396,9	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313		35,64	37,42	37,42	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320		180,36	189,38	189,38	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337		361,8	379,89	379,89	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344		723,6	759,78	759,78	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373		31,32	32,89	32,89	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397		96,12	100,93	100,93	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403		367,2	385,56	385,56	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275		33,67	35,35	35,35	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299		181,15	190,21	190,21	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305		199,15	209,11	209,11	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312		370,83	389,37	389,37	
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	32,4	34,02	34,02			
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	145,15			
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,68	17,01	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,36	34,02	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	90,72	68,04	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083		16,2	17,01	17,01	
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	75,98	75,98	
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,4	147,42	147,42	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941		170,5	179,03	104,33	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958		36,78	38,62	20,87	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965		372,6	391,23	208,66	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,78	20,87	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odplat.
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,31	67,31	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072		19,87	20,86	20,86	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089		99,36	104,33	104,33	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102		198,72	208,66	208,66	
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052		37,8	39,69	20,87	
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076		189	198,45	104,33	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998		37,8	39,69	20,87	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032		189	198,45	104,33	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049		378	396,9	208,66	
Ifosfa midium	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamid um	120,42	126,44	126,44	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,5	228,5	
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	249,26	249,26	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	683,57	683,57	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,29	36,29	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,04	68,04	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49	
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93			
Lanreotidum	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	2148,12	2255,53	1382,92	bezpłatne
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416		2676,67	2810,5	2765,83	
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515		3568,54	3746,97	3746,97	
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909991094614		4460,4	4683,42	4683,42	
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	bezpłatne
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	16,99	16,99	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	33,98	33,98	
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619		16,19	17	16,99	
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346		64,8	68,04	67,96	
Mitomycynu	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118		1029.0, Mitomycynum	62,1	65,21	63,28
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217	120,53		126,56	126,56	
	Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	1026.0,		32,4	34,02	34,02

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odplat.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913	analogi somatostatyny	43,2	45,36	45,36	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,3	5503,3	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		3763,04	3951,19	3951,19	
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711		2160	2268	1975,6	
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	bezpłatne
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406		32,4	34,02	34,02	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482		145,8	153,09	153,09	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499		291,6	306,18	306,18	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406		97,2	102,06	102,06	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347		31,32	32,89	32,89	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385		75,6	79,38	79,38	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408		151,2	158,76	158,76	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446		313,2	328,86	328,86	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383		43,2	45,36	45,36	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390		143,64	150,82	150,82	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406		216	226,8	226,8	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420		432	453,6	453,6	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		31,49	33,06	33,06	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,08	57,83	57,83	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		153,68	161,36	161,36	
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	505,2	505,2	
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	71,44	71,44	
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	238,14	238,14	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	1078,2	1021,9	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	100,22	105,23	102,19			
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	313,63	329,31	329,31			
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65			
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	bezpłatne
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626		431,57	453,15	453,15	
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134		386,1	405,41	405,41	
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,4	1621,62	1621,62	
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06	
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194		625,03	656,28	656,28	
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595		319,36	335,33	335,33	
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297		1836	1927,8	1927,8	
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125		810	850,5	850,5	
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149		2592	2721,6	2721,6	
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiołka a 1 ml	5909990924660		102,6	107,73	107,73	
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiołka a 2 ml	5909990924677		205,2	215,46	215,46	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	5909990924684		313,2	328,86	328,86	
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756		98,29	103,2	103,2	
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770		319,36	335,33	335,33	
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	be zpl atne	
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	be zpl atne
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	27,5	27,5	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	132	132	
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	648	680,4	612,36	be zpl atne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2916	3061,8	3061,8	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	183,32	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	274,97	274,97	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,2	782,46	612,36	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1490,4	1564,92	1564,92	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,8	68,04	61,24	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052		291,6	306,18	306,18	

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela 26. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: 49.2 – Nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką kończyny dolnej łącznie z biodrem.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	be zpl atne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	44	43,37	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	202,99	173,47	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	283,5	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	23,81	14,46	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	48,76	43,37	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	147,42	130,1	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,92	197,32	173,47	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	283,5	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726		15,66	16,44	14,46	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,34	43,37	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	130,1	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	156,9	130,1	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	18,33	14,46	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odplat.
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,36	43,37	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	209,2	173,47	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	14,46	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	43,37	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	22,68	22,68	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	39,69	39,69	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	70,88	70,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,07	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	70,31	70,31	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	Bezpłatne
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	57,71	57,71	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum 1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	325,57	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	162,78	162,76	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	325,57	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		77,5	81,38	81,38	
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924		196,73	206,57	162,76	
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	325,57	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76	
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	239,84	226,8	bezpłatne
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	900,73	900,73	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2247,7	2360,09	1587,6	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	258,32	226,8	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	1047,13	907,2	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1053,97	1106,67	1106,67	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557		59,4	62,37	62,37	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564		226,8	238,14	238,14	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601		453,6	476,28	476,28	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466		64,8	68,04	68,04	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473		259,2	272,16	272,16	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480		486	510,3	510,3	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328		864	907,2	907,2	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342		1296	1360,8	1360,8	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359		1728	1814,4	1814,4	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366		1944	2041,2	2041,2	
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001		216	226,8	226,8	
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	74,47	74,47	
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695		283,69	297,87	297,87	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,68	17,01	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,36	34,02	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	90,72	68,04	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083		16,2	17,01	17,01	
Gemcitabinum	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	75,98	75,98	
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,4	147,42	147,42	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941		170,5	179,03	104,33	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958		36,78	38,62	20,87	
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965		372,6	391,23	208,66	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,78	20,87	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,31	67,31	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072		19,87	20,86	20,86	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089		99,36	104,33	104,33	
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102		198,72	208,66	208,66	
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052		37,8	39,69	20,87	
	Gemliiquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076		189	198,45	104,33	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998		37,8	39,69	20,87	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032		189	198,45	104,33	
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049		378	396,9	208,66	
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93	301,93	bezpłatne
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807		575,1	603,86	603,86	
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990236114		410,4	430,92	301,93	
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990236213		766,8	805,14	603,86	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,5	228,5	
h -	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 15 ml	5909990645060		1965,96	2064,26	2064,26	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
	infuzji, 20 mg/ml	(propyl.)						
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176		237,39	249,26	249,26	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183		651,02	683,57	683,57	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869		34,56	36,29	36,29	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876		64,8	68,04	68,04	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482		37,8	39,69	39,69	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499		75,6	79,38	79,38	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505		189	198,45	198,45	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056		36,18	37,99	37,99	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087		81	85,05	85,05	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 7,5 ml	5909990871124		129,6	136,08	136,08	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155		253,8	266,49	266,49	
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871162	426,6	447,93	447,93			
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexat um inj.	378	396,9	396,9	bezpłatnie
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	16,99	16,99	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	33,98	33,98	
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619		16,19	17	16,99	
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346		64,8	68,04	67,96	
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361		1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	32,4		34,02	34,02	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	145,8		153,09	153,09	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	291,6		306,18	306,18	
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	97,2		102,06	102,06	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990874347	31,32		32,89	32,89	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385	75,6		79,38	79,38	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408	151,2		158,76	158,76	
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446	313,2		328,86	328,86	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383	43,2		45,36	45,36	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390	143,64		150,82	150,82	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406	216		226,8	226,8	
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420	432		453,6	453,6	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	31,49		33,06	33,06	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	55,08		57,83	57,83	
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	153,68		161,36	161,36	
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	481,14		505,2	505,2	
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	68,04	71,44	71,44			

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	238,14	238,14	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	1078,2	1021,9	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	105,23	102,19	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	329,31	329,31	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	885,65	885,65	
Tamoxifen um	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990127412	1036.0, Tamoxifenu m	17,28	18,14	10,5	Bezpłatnie
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	10	10,5	10,5		
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	1080 0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatnie
	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283		99,36	104,33	104,33	
	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320		496,8	521,64	521,64	
	Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351		695,52	730,3	730,3	
	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382		894,24	938,95	938,95	
	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429		1242	1304,1	1304,1	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082		27	28,35	28,35	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105		108	113,4	113,4	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136		518,4	544,32	544,32	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150		756	793,8	793,8	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174		972	1020,6	1020,6	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198		1447,2	1519,56	1519,56	
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158		218,16	229,07	150,82	
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172		1090,8	1145,34	754,1	
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196		2727	2863,35	1885,25	
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219		1527,12	1603,48	1055,74	
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233		1963,44	2061,61	1357,38	
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999		54,54	57,27	37,71	
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967		35,91	37,71	37,71	
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974		143,64	150,82	150,82	
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981		718,2	754,11	754,1	
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998		1005,48	1055,75	1055,74	
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000		1292,76	1357,4	1357,38	
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017		1795,5	1885,28	1885,25	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258		24,84	26,08	26,08	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265		99,36	104,33	104,33	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272		496,8	521,64	521,64	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289		695,52	730,3	730,3	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296		894,24	938,95	938,95	
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302		1242	1304,1	1304,1	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687		35,91	37,71	37,71	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724		143,64	150,82	150,82	
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823		718,2	754,11	754,1	
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1005,48	1055,75	1055,74			
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1292,76	1357,4	1357,38			
Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1795,5	1885,28	1885,25			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	35,91	37,71	37,71			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	143,64	150,82	150,82			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	718,2	754,11	754,1			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1005,48	1055,75	1055,74			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1292,76	1357,4	1357,38			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1795,5	1885,28	1885,25			

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limit.	Urzędo- wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finan.	P. odpłat.	
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1, Topot ecanu	539,46	566,43	566,43	bezpłatne	
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626		431,57	453,15	453,15		
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038. 2, Topot ecanu m p.o.	386,1	405,41	405,41		
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141		1544,4	1621,62	1621,62		
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1. Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06		
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194		625,03	656,28	656,28		
	Topotecanum Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595		319,36	335,33	335,33		
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297		1836	1927,8	1927,8		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125		810	850,5	850,5		
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149		2592	2721,6	2721,6		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1 ml	5909990924660		102,6	107,73	107,73		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	5909990924677		205,2	215,46	215,46		
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	5909990924684		313,2	328,86	328,86		
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756		98,29	103,2	103,2		
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	319,36		335,33	335,33			
Vinblastinum sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321		1040.0, Vinblas tinum	216	226,8	226,8	bezpłatne
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		1041. 0, Vincris tinum	259,2	272,16	272,16	
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	26,19			27,5	27,5		
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	125,71	132		132			
Vinclozolinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042. 1, Vincloz olinum inj	648	680,4	612,36	bezpłatne	
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2916	3061,8	3061,8		
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042. 2, Vincloz olinum p.o.	174,59	183,32	183,32		
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	274,97	274,97		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042. 1, Vincloz olinum inj	745,2	782,46	612,36		
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1490,4	1564,92	1564,92		
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,8	68,04	61,24		
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	291,6	306,18	306,18				

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

9.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 27. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C34.9 – Medline (Ovid), Embase (Ovid). (data dostępu 7.04.2014 r)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	doxorubicin.mp. or exp doxorubicin/	95293
2	lung cancer.mp. or exp lung cancer/	175847
3	bronchus cancer.mp. or exp bronchus cancer/	1920

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
4	1 and 2	8493
5	1 and 3	69
6	doxorubicin.ti,ab. and 4	1509
7	limit 40 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	260
8	limit 40 to (clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or randomized controlled trial) [Limit not valid in Embase; records were retained]	307

Tabela 28. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C34.9 – Embase (Ovid). (data dostępu 7.04.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	doxorubicin.mp. or exp doxorubicin/	95293
2	lung cancer.mp. or exp lung cancer/	175847
3	bronchus cancer.mp. or exp bronchus cancer/	1920
4	1 and 2	8493
5	1 and 3	69
6	doxorubicin.ti,ab. and 4	1509
7	limit 56 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	260
8	6 not 7	1249
9	limit 58 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	291

Tabela 29. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C49.2 – Medline (Ovid). (data dostępu 7.04.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
53	exp sarcoma/ or soft tissue sarcoma/	80687
54	exp neoplasm/	2160636
55	exp Soft Tissue Neoplasms/ or Soft Tissue Neoplasms.mp.	20792
56	soft tissue.ti,ab,kw.	65089
57	connective tissue.ti,ab,kw.	31068
58	"neoplasm*".ti,ab,kw.	128919
59	"tumor*".ti,ab,kw.	875919
60	"cancer*".ti,ab,kw.	1138809
61	"carcinoma*".ti,ab,kw.	402273
62	or/58-61	1769474
63	or/54,56-57	2226174
64	(56 or 57) and 63	95296
65	doxorubicin.mp. or exp doxorubicin/	95469
66	("a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina cs" or "adriablastina pfs" or "adriablastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tlc d 99").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	16119
67	65 or 66	96229
68	64 and 67	2272
69	limit 68 to (humans and (clinical trial, all or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial or systematic reviews)) [Limit not valid in Embase; records were retained]	171

Tabela 30. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C49.2 – Embase (Ovid). (data dostępu 7.04.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	exp sarcoma/ or soft tissue sarcoma/	80687
2	exp neoplasm/	2160636
3	exp soft tissue/ or exp soft tissue cancer/	24545
4	2 and 3	13713
5	1 or 4	85559
6	soft tissue.ti,ab,kw.	65089
7	connective tissue.ti,ab,kw.	31068
8	6 or 7	95296
9	"neoplasm*".ti,ab,kw.	128919
10	"tumor*".ti,ab,kw.	875919
11	"cancer*".ti,ab,kw.	1138809
12	"carcinoma*".ti,ab,kw.	402273
13	9 or 10 or 11 or 12	1769474
14	8 and 13	23560
15	5 or 14	97874
16	doxorubicin.mp. or exp doxorubicin/	95469
17	("a.d.mycin" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina r.d." or "adriablastine" or "adriacin" or "adriamicina" or "adriamicine" or "adriamycin" or "adriamycin hydrochloride" or "adriamycin p.f.s." or "adriamycin pfs" or "adriamycin r.d.f." or "adriamycin rd" or "adriamycin rdf" or "adriamycina" or "adriablastin" or "adriablastina" or "adriablastina cs" or "adriablastina pfs" or "adr blastine" or "adrim" or "adrimedac" or "adrubicin" or "amminac" or "caelix" or "caelyx" or "caelyx/doxil" or "carcinocin" or "dexorubicin" or "dox sl" or "doxil" or "doxolem" or "doxor lyo" or "doxorubicin hydrochloride" or "doxorubicin meiji" or "doxorubicin, liposomal" or "doxorubicine" or "doxorubin" or "evacet" or "farmiblastina" or "fi 106" or "fi106" or "ifadox" or "lipodox" or "liposomal doxorubicin" or "myocet" or "nsc 123127" or "nsc123127" or "pegylated liposomal doxorubicin" or "polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin" or "rastocin" or "resmycin" or "rp 25253" or "rp25253" or "rubex" or "rubidox" or "sarcodoxome" or "tlc d 99").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	16119
18	16 or 17	96229
19	15 and 18	9994
20	doxorubicin.ti,ab.	26811
21	15 and 20	2364
22	limit 21 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	582
23	limit 22 to human	535
24	limit 23 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	86
25	23 not 24	449

Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library we wskazaniu C34. (data dostępu 3.04.2014 r.)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	lung	28388
#2	pulmonary	26633
#3	bronchus	1436
#4	#1 or #2 or #3	45725
#5	neoplasm	44715
#6	cancer	75994
#7	tumor	24534
#8	carcinoma	19150
#9	#5 or #6 or #7 or #8	92864
#10	#4 and #9	11684
#11	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	4690
#12	#10 or #11	11747
#13	overlapping	3209
#14	#12 and #13	311
#15	doxorubicin	4894
#16	anthracycline	889
#17	#15 or #16	5482
#18	liposomal	641

#19	liposome	226
#20	#18 or #19	798
#21	#17 and #20	271
#22	nonpegylated	6
#23	non-pegylated	34
#24	non pegylated	619
#25	encapsulated	485
#26	#22 or #23 or #24 or #25	1104
#27	#21 and #26	110
#28	#12 and #27	19
#29	#14 and #27	2

Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library dla wskazania C49. (data dostępu 3.04.2014 r).

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Soft Tissue Neoplasms] explode all trees	196
#2	MeSH descriptor: [Sarcoma] explode all trees	603
#3	#1 or #2	665
#4	soft tissue:ti,ab,kw or connective tissue:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3392
#5	tumor*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72770
#6	#4 and #5	521
#7	#3 or #6	944
#8	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3246
#9	doxorubicin*:ti,ab,kw or anthracycl*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4932
#10	#8 or #9	5424
#11	liposom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	717
#12	#10 and #11	229
#13	#7 and #12	26
#14	nonpegylat*:ti,ab,kw or non pegylat*:ti,ab,kw or non-pegylat*:ti,ab,kw or encapsulat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	583
#15	#13 and #14	5

9.2. Diagram selekcji badań

