



Karboplatyna

we wskazaniu:

nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9)

Paklitaksel

we wskazaniach:

nowotwór złośliwy przełyku (ICD-10: C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4 C15.5, C15.8, C15.9)

nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (ICD-10: C21, C21.0, C21.1, C21.8)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: min.. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw.min.art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AC	Gruczolakorak (ang. adenocarcinoma)
ACIN	Śródnabłonkowa neoplazja kanału odbytu (ang. Anal Canal Intraepithelial Neoplasia)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	Pole pod krzywą (ang. area under the curve)
ASCO	American Society of Clinical Onco
ASW	Standaryzowany współczynnik umieralności
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	Połączony wynik dodatni (ang. <i>combined positive score</i>)
CRT	Chemioradioterapia
CZN	Cena zbytu netto
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
FDA	Food and Drug Administration
EGJ	połączenie przełykowo-żołądkowe (ang. <i>esophagogastric junction</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESCC/OSCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Ultrasonografia endoskopowa (ang. <i>endoscopic ultrasonography</i>)
fiol.	fiolka
FLOT	Docetaksel, oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl
GFR	GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
GTIN	GTIN - Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papilloma virus)
HR	Współczynnik ryzyka
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases)
ICI	Inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
i.v.	Podanie dożylnie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MK	Mięsakiem Kaposiego (MK)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuc
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. Overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p.c.	przezskórnice
PD-L1	Zaprogramowany ligand śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PO	Poziom odpłatności
PS	(ang. performance status)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RT	Radioterapia
SCC	Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja nowotworów (ang. tumor, nodules, metastases)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 t.j.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.1.1. Nowotwór złośliwy przełyku	9
3.1.2. Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	11
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	15
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	15
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	16
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
4.3.1. Rak przełyku	19
4.3.2. Rak odbytu i kanału odbytu	20
5. Opinie ekspertów klinicznych	21
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	29
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	29
6.1.1. Nowotwór złośliwy przełyku	29
6.1.2. Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	34
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
7.2.1. Dane wejściowe	37
7.2.2. Wyniki	40
8. Kluczowe informacje i wnioski	42
9. Źródła.....	47
10. Załączniki.....	49
10.1. Zestawienie zaproponowanych zmian w załącznikach C.6. oraz C.47.	49
10.1.1. Carboplatinum (załącznik C.6. do obwieszczenia):	49
10.1.2. Paclitaxelum (załącznik C.47. do obwieszczenia)	50
10.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	51

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego</i>	2023-05-01 PLR.4506.37.2.2022.KK PLR.4506.37.3.2022.KK
---	--

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Karboplatyna we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wg załącznika C.6 do obwieszczenia) tj.:
 - nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9,
 - zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5.
- Paklitaksel we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wg załącznika C.47. do obwieszczenia) tj.:
 - nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9; C21; C21.0; C21.1; C21.8,
 - zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5.

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. min.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. – realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Karboplatyna
- Paklitaksel

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:

- Karboplatynę:
 - Carbomedac (podmiot odpowiedzialny medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH);
 - Carboplatin Accord (podmiot odpowiedzialny Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.);
 - Carboplatin-Ebewe (podmiot odpowiedzialny Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG);
 - Carboplatin Pfizer (podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG);
- Paklitaksel:
 - Paclitaxel Kabi (podmiot odpowiedzialny Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.);
 - Paclitaxel-Ebewe (podmiot odpowiedzialny Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG);
 - Paclitaxelum Accord (podmiot odpowiedzialny Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.);

dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.04.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 10.2.

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

Karboplatyna (szczegóły: rozdz.10.1.1)

- nowy zakres kodów ICD-10:
 - C15 – nowotwór złośliwy przełyku;
 - C15.0 – szyjna część przełyku;
 - C15.3 – górna trzecia część przełyku;
 - C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku;
 - C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone,
- zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10:
 - C15.1 – piersiowa część przełyku;
 - C15.2 – brzuszna część przełyku;
 - C15.4 – środkowa część przełyku;
 - C15.5 – dolna część przełyku.

Paklitaksel (szczegóły rozdz. 10.1.2):

- nowy zakres kodów ICD-10:
 - C15 – nowotwór złośliwy przełyku;
 - C15.0 – szyjna część przełyku;
 - C15.3 – górna trzecia część przełyku;
 - C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku;
 - C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone;
 - C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu;
 - C21.0 – odbył, umiejscowienie nieokreślone;
 - C21.1 – kanał odbytu;
 - C21.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu,
 - zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10:
 - C15.1 – piersiowa część przełyku;
 - C15.2 – brzuszna część przełyku;
 - C15.4 – środkowa część przełyku;
 - C15.5 – dolna część przełyku.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 25 lutego 2023 r., znak: PLR.4506.37.2.2023.KK oraz PLR.4506.37.3.2023.KK, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn.zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz przygotowanie opinii Rady Przejrzystości dotyczących oceny zasadności objęcia refundacją lub zmiany zakresu refundacji ze środków publicznych leków zawierających substancję czynne:

- Karboplatyna,
- Paklitaksel

we wskazaniach wynikających z nowej treści projektów załączników C.6. oraz C.47.

W zleceniach MZ wyszczególniono zakres analizy i poproszono o ocenę zasadności wprowadzenia proponowanych zmian odnosząc się w przygotowanych materiałach analitycznych do zmian populacji pacjentów leczonych karboplatyną, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem aktualnego wskazania do stosowania.

Z uwagi na zakres zlecenia w niniejszym opracowaniu zasadność stosowania karboplatyny i paklitakselu w ocenianych wskazaniach oparto o wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe w nich zawarte i opinie ekspertów.

Do zleceń załączono uzgodnione z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej projekty załączników do katalogu chemioterapii dla karboplatyny i paklitakselu tj. C.6 oraz C.47 (zestawienie zmian przedstawiono w rozdz. 10.1 niniejszego opracowania).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Nowotwór złośliwy przełyku

Definicja

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku

Wg klasyfikacji ICD-10 nowotwór złośliwy przełyku posiada dwie dostępne alternatywne klasyfikacje szczegółowe: .0–.2 według opisu anatomicznego oraz .3–.5 według umiejscowienia – części trzeciej. Jest to celowe odstępstwo od zasady wzajemnie wykluczających się kategorii, jako że obie terminologie są wciąż w użyciu, a powstające podziały anatomiczne nie są analogiczne. Wyróżnia się:

C15.0 – szyjna–część przełyku;

C15.1 – piersiowa–część przełyku;

C15.2 – brzuszna–część przełyku;

C15.3 – górna trzecia–część przełyku;

C15.4 – środkowa trzecia–część przełyku;

C15.5 – dolna trzecia–część przełyku;

C15.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku [zgodnie z uwagą 5 na początku rozdziału klasyfikacji ICD-10];

C15.9 – przełyk, umiejscowienie nieokreślone.

[Źródło: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tom I, 2008 r.]

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Przełyk jest strukturą położoną prawie w całości w klatce piersiowej, której jedyną funkcją jest transport pokarmu z jamy ustnej do żołądka. Dzieli się na część szyjną, piersiową i brzusznią, zgodnie z jego przebiegiem. Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych, a najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy występujący w ok. 90% przypadków. Ten rodzaj nowotworu wywodzi się z komórek nabłonka płaskiego wyściełającego narząd. Pozostałe 10% stanowi rak gruczolowy (z komórek pełniących funkcję gruczolową, wydzielniczą) powstający głównie w dolnym odcinku przełyku i mający odmienną charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną (rozwija się u młodszych chorych, często niepalących, wykazuje tendencję do rozwoju na podłożu patologicznie zmienionego nabłonka).

[Źródła: OT.4231.60.2021, <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-przełyku-czym-jest#page-main-image> data dostępu:28.04.2023 r.]

Klasyfikacja

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny: rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku.

[Źródła: PTOK 2015, OT.4231.60.2021]

Nowotwory złośliwe:

- rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak (90%)
- inne – mięsaki, rakowiak i chłoniaki (rzadko)

Nowotwory niezłośliwe – występują bardzo rzadko (<6%):

- nabłonkowe (brodawczaki, gruczołaki)
- mezenchymalne (mięśniaki, włókniaki, naczyniaki)
- pochodzące z tkanki nerwowej (nerwiaki, nerwiako-włókniaki)

Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

[Źródło: OT.4231.67.2022]

Epidemiologia

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn.

[Źródła: KRN, Bray 2020, OT.4231.60.2021]

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok) Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

[Źródła: Szczeklik 2021, OT.4231.60.2021]

W 2019 roku w Polsce, rak przełyku stanowił 15. co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a 32. u kobiet, ponadto stanowił 11. przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet: 24.

Zapadalność

W 2018 roku, w Polsce na raka przełyku (ICD-10: C15) zachorowało 1 468 osób (1 161 mężczyzn i 307 kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard), w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet.

Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

[Źródła: KRN 2021, KRN 2020, OT.4231.60.2021]

Etiologia i patogenez

Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe:

- > 8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku – oparzenie przełyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

Obraz kliniczny

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż. Zazwyczaj choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia (ok 75%), utrata masy ciała (ok 60%) i odynofagia (ok 20%), rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. Z czasem dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia. W stadium zaawansowanym można stwierdzić powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Virchowa), powiększenie wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej. U 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji lub raka in situ albo raka naciekającego krtani i/lub oskrzela.

[Źródła: Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021, OT.4231.60.2021]

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM). O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny: rak

plaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku.

[Źródło: OT.4231.67.2022]

Leczenie i cele leczenia

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5-10%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

[Źródło: Mokrowiecka 2021, OT.4231.60.2021]

Metoda leczenia raka przełyku zależy od lokalizacji, czyli odcinka przełyku, w którym nowotwór się rozwinął, jego typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy lub gruczolowy) i zaawansowania. W przypadku wszystkich postaci raka, które rozwinęły się w piersiowym lub brzuszny odcinku przełyku, leczenie z wyboru to operacja. Polega ona na wycięciu przełyku – zazwyczaj konieczne jest jednoczesne otwarcie klatki piersiowej i jamy brzusznej, czasem wykonuje się także dodatkowe cięcie na szyi. Po wycięciu przełyku brakujący odcinek przewodu pokarmowego zastępuje się zazwyczaj przesuniętym do klatki piersiowej żołądkiem albo odpowiednio przygotowanym fragmentem jelita grubego lub cienkiego. Jeśli pacjent z powodu innych chorób towarzyszących nie może zostać zoperowany, wówczas leczenie polega zwykle na zastosowaniu radiochemioterapii. W przypadku raka rozwijającego się w szyjnej części przełyku leczeniem z wyboru jest nie operacja, a radiochemioterapia.

[Źródło: <https://www.mp.pl/pacient/onkologia/chorobynowotworowe/102098.rak-przelyku>, data dostępu 04.05.2023 r.]

3.1.2. Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Definicja

ICD-10: C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Nowotwory odbytu i kanału odbytu jest to nowotwór występujący w odbytnicy i odbycie. W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczolowym odbytnicy. Rak kanału odbytu jest wyróżnionym pod względem anatomicznym, jednym z dwóch rodzajów nowotworów odbytu (brzeg i kanał), rozwijającym się w części dystalnej przewodu pokarmowego, pomiędzy ujściem odbytu a wyczuwalna w badaniu palpacyjnym górną krawędzią zwieracza zewnętrznego odbytu. Pod względem histologicznym w odbycie najczęściej rozwijają się raki typu płaskonabłonkowego (naskórkowego), stanowiące od 80 do 95% przypadków, wśród innych typów wyróżnia się gluczorakolaki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka.

[Źródła: Szczeklik 2018, Kulkarni 2016, OT.422.92.2020, <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-odbytu-i-kanal-odbytu-czym-sa>, data dostępu: 28.04.2023 r.]

Klasyfikacja

Wg klasyfikacji ICD-10 nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu zawiera się – C21 i obejmuje:

C21.0 – odbyt i umiejscowienie nieokreślone. Nie obejmuje natomiast brzegu odbytu (C43.5, C44.5) oraz części skórnej okolicy odbytu (C43.5, C44.5).

C21.1 – kanał odbytu, zwieracz odbytu

C21.2 – strefa kloakogenna

C21.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu

- połączenie odbytu z odbytnicą
- odbyt i odbytnica
- nowotwór złośliwy odbytnicy, odbytu i kanału odbytu, którego punktu wyjścia nie można określić w kategoriach C20–C21.2

[Źródło: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tom I, 2008 r.]

Epidemiologia

Na świecie szacuje się, że przypadków raka odbytu jest mniej niż 1% raków ogółem, zapadalność jest na porównywalnym poziomie zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych, ponad 90% przypadków związanych jest z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W 2010 roku w Polsce odnotowano 232 zachorowania. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60-65 lat. Rak gruczolowy w kanale odbytu stanowi około 10% wszystkich nowotworów odbytu.

[Źródła: Szczeklik 2018, PTOK 2013, Cancer.net, OT.422.92.2020]

Etiologia i patogeneza

W zachorowaniu na raka płaskonabłonkowego odbytu, który dzielimy na raka kanału odbytniczego i raka brzegu odbytu, odgrywają rolę następujące czynniki: uwarunkowanie genetyczne (zmiany w chromosomie 11 i krótkim ramieniu chromosomu 3);

1) zmiany prekursorowe:

- zmiany płaskie – występują najczęściej w strefie przejściowej kanału odbytniczego (Anal Canal Intraepithelial Neoplasia – ACIN). Podstawową cechą tych zmian jest dysplazja, której nasilenie uwarunkowuje zaszerogowanie zmiany jako ACIN 1 (dysplazja małego stopnia), ACIN 2 (dysplazja średniego stopnia), ACIN 3 (dysplazja dużego stopnia, carcinoma in situ).

Do zmian płaskich należy choroba Bowena (złośliwa transformacja nabłonka płaskiego, charakteryzująca się występowaniem pól nabłonka wielowarstwowego płaskiego z cechami atypii obok obszarów leukoplakii z dysplazją). Charakteryzuje się ona powolnym wzrostem, ale u 5% chorych przechodzi w postać inwazyjną, zaś u 2% występują przerzuty odległe.

Do innych zmian płaskich należy choroba Pageta, występująca rzadko w tym umiejscowieniu, oraz leukopl.in. występująca często m.in. w przebiegu metaplastji nabłonka przejściowego pokrywającego guzki krwawnicze III stopnia.

- zmiany wyniosłe – kłykcinny kończyste (condylomata acuminata) i rak brodawczakowaty (carcinoma verrucosum). Występują one zazwyczaj w wyniku zakażenia wirusem z rodziny Human Papilloma Virus (HPV), często jako skutek kontaktów płciowych.

Do innych zmian nowotworowych okolicy odbytu zalicza się guzy:

- brodawczak płaskonabłonkowy,
- gruczolak potowy brodawkowaty,
- keratoakanthoma,
- polipy,
- zapalny polip kloakogenny (na podłożu zmian zapalnych),
- oleogranuloma ziarniniak rozwijający się na podłożu podanych oleistych substancji obliterujących żyłki.

[Źródło: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakodbytu.php#menu3, data dostępu 04.05.2023 r.]

Obraz kliniczny

Najczęstszym pierwszym objawem jest krwawienie z odbytu (które występuje w ponad 50 % przypadków). Ponadto może występować świąd odbytu, ból, bolesne parcia, uczucie ciała obcego w odbycie czy wyczuwalny guz. Niekiedy występuje nietrzymanie gazów lub stolca.

Diagnostyka

Po zebraniu wywiadu przez lekarza wykonywane są badanie endoskopowe (rektoskopia) z biopsją zmiany. Wynik badania histopatologicznego pozwala ustalić rozpoznanie nowotworu. Konieczne mogą być też badania dodatkowe, jak ultrasonografia przezodbytnicza, RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny, aby ustalić zaawansowanie nowotworu.

[Źródło: <https://www.mp.pl/pacient/onkologia/chorobynewotworowe/165266.rak-kanal-u-dbytu-i-brzegu-dbytu>]

Leczenie i cele leczenia

W przypadku raka kanału odbytu leczeniem jest radiochemioterapia. Leczenie chirurgiczne raka kanału odbytu zarezerwowane jest dla przypadków niereagujących na leczenie lub w przypadku wznowy miejscowej. Wyleczenie udaje się uzyskać w ok. 75% przypadków. Niekiedy zachodzi konieczność dodatkowego leczenia lub wycięcia odbytnicy wraz z odbytem i wyłonieniem stomii (sztucznego odbytu na brzuchu).

[Źródła: <https://www.mp.pl/pacient/onkologia/chorobynewotworowe/165266.rak-kanal-u-dbytu-i-brzegu-dbytu>]

Zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu pojawia się nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych. Skuteczność chemioterapii u chorych na raka kanału odbytu wynosi około 75%. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i duży stopień zaawansowania guza pierwotnego.

Przerzuty odległe zdarzają się rzadko i występują u około 10-15% chorych. Ich pojawienie się stanowi wskazanie do paliatywnej chemioterapii ogólnoustrojowej, zazwyczaj z zastosowaniem fluorouracylu i cisplatyny. Mediana przeżycia pacjentów z potwierdzeniem przerzutu odległego wynosi od 8 do 34 miesięcy.

Rekomendowanym postępowaniem w przypadku histopatologicznego potwierdzenia wznowy (ocena wycinka pobranego podczas biopsji gruboigłowej), jest procedura leczenia chirurgicznego, polegająca na brzuszno-krokowej amputacji odbytnicy. Z uwagi na stosowanie uprzednio wysoko dawkowe napromieniowanie, operacje często są powikłane zaburzeniami gojenia krocza. Skuteczność interwencji ocenia się na około 50%. W przypadku, gdy stosowana dawka napromieniania była poniżej 40 Gy, możliwe jest zastosowanie pooperacyjne chemio-radioterapii.

[Źródła: PTOK 2013, Dewdney 2012, OT.422.92.2020]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczebność pacjentów stosującą chemioterapię ulegała niewielkiej fluktuacji i utrzymywała się na podobnym poziomie w latach 2017-2021 zarówno we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku, jak i nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu. Liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie nowotwór złośliwy przełyku (kod ICD-10: C15 wraz z podkodami) oraz odnotowano stosowanie substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii wyniosła od 988 do 1 096 pacjentów w latach 2017-2021. Liczebność pacjentów ogółem, u których sprawozdano zastosowanie chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału (kod ICD-10: C21 wraz z podkodami) wyniosła od 259 do 342 osób w latach 2017-2021. Substancjami czynnymi stosowanymi u największej liczby pacjentów był fluorouracyl oraz cisplatyna, ich udział w 2021 r. wynosił odpowiednio 58% i 47% we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku oraz 87% i 35% we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy przełyku oraz nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu stosujących wybrane substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL) wg kodu ICD-10 (główny lub współistniejący)		2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
C15 wraz z podkodami C15.0-9	ogółem	5 140	5 299	5 409	5 298	5 216	3 683
C15 wraz z podkodami C15.0-9, u których sprawozdano	SUBSTANCJE CZYNNE W CHEMIOTERAPII*	988	1 061	1 096	1 065	1 075	650
	FLUOROURACILUM^^	710	716	705	645	625	351
	CISPLATINUM	669	660	630	591	507	263
	FLUOROURACILUM + CISPLATINUM#	617	601	580	523	465	239
	PACLITAXELUM	233	292	345	363	397	236
	CARBOPLATINUM	215	236	300	306	377	205
	IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	59	74	71	75	94	77
	CALCII FOLINAS	55	70	72	56	65	38
	OXALIPLATINUM^^	23	39	57	59	81	60
	DOCETAXELUM	18	37	40	44	59	35
CAPECITABINUM	11	23	17	17	21	20	
C21 wraz z podkodami C21.0-8**	ogółem	4 157	4 061	3 930	3 649	3 680	2 612
C21.2***	ogółem	38	40	31	28	36	23
C21 wraz z podkodami C21.0-8, u których sprawozdano	SUBSTANCJE CZYNNE W CHEMIOTERAPII*	259	266	324	316	342	189
	FLUOROURACILUM^	246	254	291	271	296	146
	CISPLATINUM	41	37	66	142	121	50

Pacjenci (unikalne numery PESEL) wg kodu ICD-10 (główny lub współistniejący)	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022	
FLUOROURACILUM + CISPLATINUM [#]	36	36	61	132	113	45	
CARBOPLATINUM	4	4	16	36	31	22	
CALCII FOLINAS	12	14	20	18	11	8	
PACLITAXELUM ^{^^^}	3	2	10	18	23	19	
OXALIPLATINUM ^{^^}	5	12	15	14	15	9	
CAPECITABINUM	2	3	10	10	11	9	
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	4	0	6	6	6	3	
DOCETAXELUM	0	0	1	3	2	1	
C15 wraz podkodami i/lub C21 wraz z podkodami	ogółem	9 292	9 358	9 330	8 946	8 892	6 294
C15 wraz podkodami i/lub C21 wraz z podkodami, u których sprawozdano	SUBSTANCJE CZYNNIE W CHEMIOTERAPII*	1 247	1 327	1 420	1 381	1 416	839

*Obejmuje następujące produkty kontraktowe: substancje czynne w chemioterapii (03.0001.115.02), substancje czynne w chemioterapii – hospitalizacji z zakresem skojarzonym (03.0001.113.02), substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (03.0001.112.02), substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym (03.0001.111.02).

** Razem z kodem C21.2

*** Wyodrębniono kod C21.2 z uwagi na brak uwzględnienia w nowym projekcie załącznika C.47. oceniana populacja obejmuje pacjentów z kodami wg ICD-10: C21, C21.0, C21.1 oraz C21.8.

^^W tym FLUOROURACILUM – INJ. 100 MG sprawozdane w okresie 2019-2020.

^^ W tym OXALIPLATINUM – INJ. 100 MG sprawozdane w okresie 2019-2020.

^^^ Należy zaznaczyć, że pomimo iż paklitaksel nie jest refundowany we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu, to u pacjentów u których sprawozdano kod ICD-10 wg C21 (główny lub współwystępujący) wraz z podkodami, sprawozdano wiele innych kodów jako kod główny, m.in. C50, C50.9, C34 itd. czyli we wskazaniach obecnie objętych refundacją w ramach załącznika C.47.

Fluorouracyl i cisplatynę dopasowano w bazie po kolumnach: id pacjenta, miesiąc i rok.

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianych wskazaniach. W opinii prof. Rafała Steca, Kierownika Kliniki Oddziału Klinicznego, rocznie w Polsce rozpoznaje się około 1300 przypadków wszystkich odcinków raka przełyku oraz 300 przypadków z rozpoznaniem raka kanału odbytu, nie odnosząc się do liczebności populacji, która zostanie objęta leczeniem. Należy przy tym zaznaczyć, że w odpowiedzi dot. zmian udziału w rynku po wprowadzeniu zmian prof. Rafał stec wskazał, że udział schematu fluorouracyl + cisplatyna zmniejszy się z 50-60% do 10% zarówno we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku jak i nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu. Biorąc pod uwagę dane NFZ dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano fluorouracyl i cisplatynę za rok 2021 oraz udziały wskazane przez eksperta oszacowana liczebność populacji docelowej wyniosła 372 osób we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku oraz 90 osób we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.

Z kolei dr Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, wskazał, że 200 pacjentów rocznie zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany w zakresie leczenia karboplatyną i paklitaksellem w zaproponowanych wskazaniach.

Opinie ekspertów klinicznych przedstawiono w rozdziale 5 niniejszego opracowania.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających karboplatynę

Refundowane prezentacje	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, w dawkach 1 fiol. od 5 do 100 ml Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, w dawkach w dawkach 1 fiol. od 5 do 60 ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, w dawkach w dawkach 1 fiol. od 5 do 60 ml Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, w dawkach w dawkach 1 fiol. od 5 do 45 ml
Kod ATC	L01XA02
Substancja czynna	carboplatinum
Wskazanie zarejestrowane	Produkt Carbomedac w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych: zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w leczeniu pierwszego rzutu oraz w leczeniu drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami a także w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.
Oceniane wskazanie	Karboplatyna we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (zmiana załącznika C.6 do obwieszczenia, szczegóły: rozdz.10.1.1) tj.: <ul style="list-style-type: none"> • nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9, • zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzylańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.
Dopuszczenie do obrotu	16.11.2010 r.

Źródło: ChPL Carbomedac

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających paklitaksel

Refundowane prezentacje	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, w dawkach 1 fiol. od 5 do 100 ml; Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, w dawkach 1 fiol. od 5 do 50 ml; Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, w dawkach 1 fiol. od 5 do 50 ml.
Kod ATC	L01CD01
Substancja czynna	paclitaxelum
Wskazanie zarejestrowane	<u>Rak jajnika:</u> w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii. W chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne. <u>Rak piersi:</u> w leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Paclitaxelum Accord jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.

	<p>Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia.</p> <p><u>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p><u>Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS:</u> paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne.</p> <p>Ograniczone dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu.</p>
Oceniane wskazanie	<p>Paklitaksel we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (zmiana załącznika C.47. do obwieszczenia, szczegóły: rozdz. 10.1.2) tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9; C21; C21.0; C21.1; C21.8, • zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym 13 i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.</p>
Dopuszczenie do obrotu	24.02.2011 r.

Źródło: ChPL Paclitaxelum Accord

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancje czynne karboplatyna i paklitaksel były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku w części ocenianych wskazań, tj.: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku. Powyższe wskazania zawężono w oparciu o opinie KK prof. Macieja Krzakowskiego:

- karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku,
- paklitaksel w leczeniu chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka przełyku jedynie w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromieniowaniem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.

Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wprowadzenie do refundacji zarówno karboplatyny, jak i paklitakselu, jako leków stosowanych w chemioterapii w powyższych wskazaniach. Natomiast obie substancje czynne, karboplatyna i paklitaksel, nie były przedmiotem oceny w obecnie analizowanych wskazaniach.

Tabela poniżej zawiera zestawienie dotychczasowych stanowisk RP wraz z uzasadnieniami.

Tabela 4. Dotychczasowe oceny Agencji dla substancji czynnych karboplatyna i paklitaksel

Nr i data wydania	Opinie RK/RP		
Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.*	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną carboplatinum , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku w katalogu leków stosowanych w chemioterapii.		
	Substancja czynna	Nazwa, postać zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku
		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163	
		Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187			

Nr i data wydania	Opinie RK/RP																			
		<table border="1"> <tr><td>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194</td></tr> <tr><td>Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990450015</td></tr> <tr><td>Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990450022</td></tr> <tr><td>Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol. a 45 ml, 5909990450039</td></tr> <tr><td>Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol. a 60 ml, 5909990662753</td></tr> <tr><td>Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990662760</td></tr> <tr><td>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776726</td></tr> <tr><td>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733</td></tr> <tr><td>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740</td></tr> <tr><td>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990851058</td></tr> <tr><td>Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990787371</td></tr> <tr><td>Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990787388</td></tr> <tr><td>Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990787395</td></tr> <tr><td>Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990787401</td></tr> <tr><td>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990477418</td></tr> <tr><td>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990477425</td></tr> <tr><td>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990477432</td></tr> </table>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990450015	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990450022	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol. a 45 ml, 5909990450039	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol. a 60 ml, 5909990662753	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990662760	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776726	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990851058	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990787371	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990787388	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990787395	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990787401	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990477418	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990477425	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990477432	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194																				
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990450015																				
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990450022																				
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol. a 45 ml, 5909990450039																				
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol. a 60 ml, 5909990662753																				
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990662760																				
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776726																				
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733																				
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740																				
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990851058																				
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990787371																				
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990787388																				
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990787395																				
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 60 ml, 5909990787401																				
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990477418																				
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990477425																				
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990477432																				
	<p>Uzasadnienie</p> <p>Zgodnie z opinią konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej karboplatyna znajduje zastosowanie w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku we wszystkich wymienionych rozpoznaniach (kody ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4, C15.5).</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości jest spójne z wcześniejszymi opiniami, że w przypadku raka przełyku stosowanie karboplatyny znajduje uzasadnienie w przedoperacyjnej radiochemioterapii (karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem).</p> <p>Karboplatyna zalecana jest również u pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w kombinacji z paklitakselem oraz radioterapią.</p>																			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną paclitaxelum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej (kody ICD-10: C15.1 i C15.4) oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej (kody ICD-10: C15.2, C15.5), pod warunkiem zastosowania paklitakselu w leczeniu chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka przełyku jedynie w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromieniowaniem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="373 1733 1442 2009"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 1733 512 1895">Substancja czynna</th> <th data-bbox="512 1733 1251 1895">Nazwa, postać zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1251 1733 1442 1895">Wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 1895 512 2009">Paklitakselum</td> <td data-bbox="512 1895 1251 1946">Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990874347</td> <td data-bbox="1251 1895 1442 2009" rowspan="2">Zaawansowane miejscowo o rak przełyku o umiejscowieniu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1946 512 2009"></td> <td data-bbox="512 1946 1251 2009">Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990874361</td> </tr> </tbody> </table>			Substancja czynna	Nazwa, postać zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	Paklitakselum	Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990874347	Zaawansowane miejscowo o rak przełyku o umiejscowieniu		Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990874361									
Substancja czynna	Nazwa, postać zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia																		
Paklitakselum	Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990874347	Zaawansowane miejscowo o rak przełyku o umiejscowieniu																		
	Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990874361																			

Nr i data wydania	Opinie RK/RP	
	Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990874385	
	Paklitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990874408	
	Paklitaxel I Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990874446	
	Paklitaxel I-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990018383	
	Paklitaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 16,7 ml, 5909990018390	
	Paklitaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990018406	
	Paklitaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990018420	
	Paklitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990840267	
	Paklitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7ml, 5909990840274	
	Paklitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990840281	
	Paklitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909991037086	
	Paklitaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909991037093	
	Paklitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 30 ml, 5909991060619	
	Paklitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909991060633	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990668878	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 59099909760010	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,67 ml, 5909990976027	
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990668878	

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie charakteryzuje się rzadkością występowania. Brak jest wiarygodnych, wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu raka przełyku. Wyniki odnalezionych badań, dotyczących stosowania paklitakselu w raku przełyku wskazują, że jest on umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany. Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia wskazują o stosowaniu paklitakselu w różnych schematach leczenia z zastosowaniem innych farmaceutyków.

Odnaleziono trzy rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (PTO 2011, ESMO 2013) i jedną amerykańską (NCCN 2013), które zalecają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami. W PTO 2011 nie wymieniono z nazwy paklitakselu.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego mówiącą, że finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia, a w pozostałych sytuacjach chemioterapia raka przełyku nie powinna obejmować paklitakselu, Rada orzekła jak na wstępie.

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne

Źródła:

*https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/266/ORP/U_43_696_141208_opinia_360_carboplatinum_off_label.pdf

**https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/261/ORP/U_41_668_141124_opinia_339_paklitaxelum_przelyk_off_label.pdf

[data dostępu: 05.05.2023r.]

4.3. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1. Rak przełyku

Tabela 5. Zestawienie komparatorów we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku.

Komparator	Uzasadnienie
<p>Chemioradioterapia przedoperacyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i oksaliplatyna* • cisplatyna i fluorouracyl** • docetaksel, oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl (FLOT). <p>Chemioradioterapia ostateczna (ang. <i>definitive chemoradiation</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i oksaliplatyna lub kapecytabina i oksaliplatyna.* <p>Terapia ogólnoustrojowa nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub z przerzutami</p> <p><u>Gruzołakoraki (ang. adenocarcinoma, AC)</u></p> <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel,* • fam-trastuzumab deruxtecan-nxki w dodatniej nadekspresji HER2,* • docetaksel,* • paklitaksel,* • irynotekan,* • fluorouracyl i irynotekan, triflurydyna i tipiracyl jako leczenie trzeciej lub kolejnej linii gruczołakoraka EGJ.* <p><u>Rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, SCC)</u></p> <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab,* • pembrolizumab dla guzów z poziomami ekspresji PD-L1 według CPS ≥ 10,* • docetaksel,* • paklitaksel,* • irynotekan,* • fluorouracyl i irynotekan.* 	<p>Według wytycznych NCCN 2023, preferowane schematy terapii systemowej w leczeniu nowotworu przełyku, w przypadku chemioradioterapii zarówno przedoperacyjnej, jak i definitywnej powinny opierać się na paklitakselu+karboplatynie lub fluorouracylu+oksaliplatynie. Autorzy wytycznych NCCN wskazali na mniejszą toksyczność oksaliplatyny w stosunku do cisplatyny, jednocześnie rekomendując stosowanie oksaliplatyny w leczeniu pierwszej linii SCC przełyku.</p> <p>Wytyczne ESMO 2022 również rekomendują stosowanie chemioradioterapii przed- i okołoperacyjnej jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i EGJ. Natomiast w przypadku definitywnej ChT pierwszej linii, jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczonego SCC przełyku wskazano ogólnie schematy z platyną i fluoropirymidyną. Jak podali autorzy rekomendacji ESMO, zmniejszona dawka oksaliplatyny+kapecytabiny stanowi alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do pełnej dawki ChT.</p> <p>Panel Ekspertów wydający rekomendacje ASCO 2020 uznał docetaksel, oksaliplatynę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołoperacyjnej w AC przełyku. Schemat FLOT obejmuje 4 przedoperacyjne i 4 pooperacyjne 2-tygodniowe cykle 50 mg/m² docetakselu, 85 mg/m² oksaliplatyny, 200 mg/m² leukoworyny i 2600 mg/m² fluorouracylu w 24 – godzinnym wlewie w dniu 1. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl (2 3-tygodniowe cykle cisplatyny [80 mg/m² dożylnie w dniu 1] i fluorouracylu [1 g/m² dziennie dożylnie w dniach 1–4]) lub podobny schemat oparty na platynie.</p> <p>Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie jako aktualnie stosowane technologie wskazał <i>chemioradioterapię – chemioterapia oparta na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu</i>.</p> <p>Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej jako alternatywne technologie wskazał <i>leczenie objawowe, radioterapię, radiochemioterapię, chemioterapię paliatywną oraz chirurgię</i>.</p> <p>Należy zaznaczyć, pomimo iż wg wytycznych klinicznych oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność, to z uwagi iż zgodnie z danymi NFZ cisplatyna jest drugą najczęstszą stosowaną substancją czynną w ramach chemioterapii w rozważanym wskazaniu (szczegóły: rozdz. 3.2) uznano iż schemat fluorouracyl i cisplatyna jest komparatorem głównym.</p>

* Preferowane schematy

** Inne rekomendowane schematy

4.3.2. Rak odbytu i kanału odbytu

Tabela 6. Zestawienie komparatorów we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Komparator	Uzasadnienie
<p>Leczenie chorych z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracyl + cisplatyna z możliwymi modyfikacjami, tj.: • Fluorouracyl (± folinian wapniowy) z cisplatyną • Cisplatyna + 5-FU (lub z kapecytabiną, karboplatyną lub docetakselem) • FOLFCIS (cisplatyna, leukoworyna, 5-FU) • mFOLFOX6 (oksalipiatyna, leukoworyna, 5-FU) • Modyfikowany DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl) 	<p>Według wytycznych PTOK 2020, w przypadku odległych przerzutów w przebiegu raka odbytu należy zastosować chemioterapię paliatywną – zazwyczaj stosuje się fluorouracyl (± folinian wapniowy) z cisplatyną albo karboplatynę z paklitakselem. Natomiast w przypadku chemioradioterapii, autorzy wskazują schemat oparty na fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycynie.</p> <p>Zgodnie z PTOK 2020, badania z losowym doбором chorych wykazały podobne wyniki leczenia w przypadku zastąpienia mitomycyny przez cisplatynę. Zastosowanie neoadiuwantowej lub adiuwantowej ChT nie poprawia wyników terapii. Wykazano przewagę CRT nad samą RT jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej, wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika ChT. Badania retrospektywne sugerują podobną skuteczność terapii, gdy fluorouracyl zostaje zastąpiony przez kapecytabinę.</p> <p>Rutynowy schemat ChT podawanej w trakcie napromieniania składa się z dwóch cykli fluorouracylu i mitomycyny podawanych w 1. i 5. tygodniu RT. Fluorouracyl podawany jest w 96-godzinny dożylny wlewie ciągłym w dawce 1000 mg/m²/24 h. Mitomycyna podawana jest w 1. lub 2. dniu cyklu w dawce 10 mg/m² (maksymalna dawka wynosi 20 mg). Cykl powtarza się po 28 dniach. W celu zmniejszenia toksyczności możliwe jest podanie mitomycyny tylko w 1. kursie. Badania retrospektywne wykazały, że nie zmniejsza to skuteczności leczenia.</p> <p>Autorzy wytycznych ESMO 2021 w zaawansowanym/przerzutowym raku odbytu, jako alternatywę dla karboplatyny+paklitakselu u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią zalecają stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU)/kapecytabiną, karboplatyną lub kombinacjami opartymi na docetakselu.</p> <p>Również w wytycznych NCCN 2023 wskazano karboplatynę+paklitaksel jako rekomendowane leczenie pierwszej linii raka odbytu z przerzutami, a alternatywne schematy obejmują 5 – fluorouracyl+cisplatynę oraz schematy modyfikowane, uzupełnione leukoworyną (folinian wapnia), oksalipiatyną oraz docetakselem.</p> <p>Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie jako aktualnie stosowane technologie wskazał <i>chemioterapię opartą na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu</i>.</p> <p>Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej jako aktualnie stosowane technologie wskazał <i>leczenie objawowe, radiochemioterapię, chemioterapię paliatywną oraz chirurgię</i>.</p> <p>W oparciu o wytyczne kliniczne, opinie eksperta oraz dane NFZ (szczegóły: rozdz. 3.2) uznano, że schemat 5-fluorouracyl + cisplatyna stanowi główny komparator.</p>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Powyższych ekspertów poproszono o odniesienie się do zaproponowanych zmian załączników do obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczących zastosowania karboplatyny i paklitakselu, w szerszym niż dotychczas zakresie stosowania.

1. **Carboplatinum** (załącznik C.6 do obwieszczenia):

- nowy zakres kodów ICD-10: C15; C15.0; C15.3; C15.8; C15.9,
- zmiana zakresu aktualnego wskazania (zgodnie z tabelą) dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C.15.5

Tabela 7. Stanowiska ekspertów do proponowanych zmian w załączniku C.6 obwieszczenia Ministra Zdrowia

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
-	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU (C15)	Rocznie w Polsce rozpoznaje się około 1300 przypadków wszystkich odcinków raka przełyku.	Tak, zgodnie ze standardami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 2.2023 dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego jest standardem postępowania dla przedoperacyjnej i definitywnej chemioradioterapii, ponadto karboplatyna w porównaniu do cisplatyny nie jest nefrotoksyczna ani ototoksyczna, co pozwala na stosowanie tego leku w niewydolności nerek czy zaburzeniach słuchu.	200 pacjentów rocznie. Dane sumaryczne dla wszystkich umiejscowień	TAK
-	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.0)	jw.	Tak jw.		
PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.1) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub leczeniu	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.1)	jw.	Tak jw.		

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią					
BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.2) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.2)	<i>jw.</i>	<i>Tak jw.</i>		
-	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.3)	<i>jw.</i>	<i>Tak jw.</i>		
ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.4) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią.	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.4)	<i>jw.</i>	<i>Tak jw.</i>		
DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.5) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.5)	<i>Rocznie w Polsce rozpoznaje się około 1300 przypadków wszystkich odcinków raka przełyku (2020 rok)</i>	<i>Tak, zgodnie ze standardami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 2.2023 dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku oraz połączenia żołądkowo- przełykowego jest standardem postępowania dla</i>		

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
z paklitakselum oraz radioterapią.			<i>przedoperacyjnej i definitywnej chemioradioterapii,</i>		
-	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZEŁYKU (C15.8)	jw.	<i>Tak jw.</i>		
-	PRZEŁYK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE (C15.9)	jw.	<i>Tak jw.</i>		

2. Paklitakselum (załącznik C.47 do obwieszczenia):

- nowy zakres kodów ICD-10: C15; C15.0; C15.3; C15.8; C15.9; C21; C21.0; C21.1; C21.8,
- zmiana zakresu aktualnego wskazania (zgodnie z tabelą) dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C.15.5

Tabela 8. Stanowiska ekspertów do proponowanych zmian w załączniku C.47 obwieszczenia Ministra Zdrowia

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
-	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU (C15)	<i>Rocznie w Polsce rozpoznaje się około 1300 przypadków wszystkich odcinków raka przełyku.</i>	<i>Tak, zgodnie ze standardami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 2.2023 dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku oraz połączenia żołądkowo- przełykowego jest standardem postępowania dla przedoperacyjnej i definitywnej chemioradioterapii,</i>	<i>200 pacjentów rocznie. Dane sumaryczne dla wszystkich umiejscowień</i>	TAK
-	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.0)	<i>jw.</i>	<i>jw.</i>		

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.1) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub leczenia pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.1)	jw.	jw.		
BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (15.2) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.2)	jw.	jw.		
-	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.3)	jw.	Tak jw.		
ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.4) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią.	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.4)	jw.	Tak jw.		
DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.5) w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU (C15.5)	jw.	Tak jw.		

		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Wskazanie (ICD-10)		Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi	Liczebność populacji, która zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany	Czy zmiana jest uzasadniona klinicznie, inne uwagi
Było	Jest				
ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią.					
-	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZEŁYKU (C15.8)	jw.	Tak jw.		
-	PRZEŁYK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE (C15.9)	jw.	Tak jw.		
	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU (C21)	Rocznie w Polsce rozpoznaje się około 300 przypadków z rozpoznaniem raka kanału odbytu (2020 rok)	Tak, zgodnie ze standardami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 1.2023 dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka kanału odbytu jest schematem preferowanym w pierwszej linii leczenia systemowego choroby uogólnionej.		
	ODBYT, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE (C21.0)	jw.	jw.		
	KANAŁ ODBYTU (C21.1)	jw.	jw.		
	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE ODBYTNICY, ODBYTU I KANAŁU ODBYTU (C21.8)	jw.	jw.		

Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie, prof. dr hab. n. med. Rafał Stec wyraził swoje poparcie dla objęcia finansowaniem substancji czynnych karboplatyna i paklitaksel w zaproponowanych wskazaniach. W opinii eksperta rocznie w Polsce rozpoznaje się około 1300 przypadków wszystkich odcinków raka przełyku. Ekspert wskazał, że zaproponowane zmiany są

uzasadnione klinicznie „zgodnie ze standardami NCCN (...), dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego jest standardem postępowania dla przedoperacyjnej i definitywnej chemioradioterapii, ponadto karboplatyna w porównaniu do cisplatyny nie jest nefrotoksyczna ani ototoksyczna, co pozwala na stosowanie tego leku w niewydolności nerek czy zaburzeniach słuchu”. Natomiast w przypadku raka kanału odbytu ekspert wskazał, iż „rocznie w Polsce rozpoznaje się około 300 przypadków z rozpoznaniem raka kanału odbytu (2020 rok)” a proponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie i „zgodna ze standardami NCCN (...), dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka kanału odbytu jest schematem preferowanym w pierwszej linii leczenia systemowego choroby uogólnionej”.

Ponadto, w uwagach Prof. Rafał Stec wskazał, że *Konieczne wprowadzenie chemioterapii zgodnej z aktualnymi standardami i wytycznymi Światowych Towarzystw Naukowych, tym bardziej, że w wielu ośrodkach w kraju pomimo braku finansowania ze środków publicznych karboplatyna i paklitaksel są stosowane w tych wskazaniach.*

Pozytywnie do proponowanej zmiany odniósł się również Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesław Bal wskazując iż „200 pacjentów rocznie” zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany w zakresie leczenia carboplatyną i paklitakselem w zaproponowanych wskazaniach, podając informacje, że wskazana liczebność stanowi „dane sumarycznie dla wszystkich umiejscowień” (po 200 dla nowotworu przełyku i kanału odbytu).

Dodatkowo eksperci odnieśli się do dotychczasowych alternatywnych technologii medycznych stosowanych w leczeniu nowotworu złośliwego przełyku (C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9) oraz nowotworu złośliwego odbytu i kanału odbytu (C21, C21.0, C21.1, C21.8).

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stec jako aktualnie stosowane technologie medyczne wymienił „chemioradioterapię – chemioterapię opartą na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu”, w obu grupach nowotworów wskazując, iż „aktualny odsetek pacjentów stosujących tą technologię obecnie stanowi 50-60%, a w przypadku wprowadzenia zmiany w załącznikach C.6 i C.47 stanowił będzie 10%”.

Konsultant Wojewódzki, dr n. med. Wiesław Bal, jako alternatywne technologie wskazał leczenie objawowe, radioterapię, radiochemioterapię, chemioterapię paliatywną oraz chirurgię, w opinii KW proponowana zmiana załącznika C.6 i C.47 nie będzie miała wpływu na stosowane technologie w analizowanych wskazaniach.

Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 9. Alternatywne technologie medyczne stosowane w ocenianych wskazaniach

Wskazanie (kod ICD-10)	Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie			Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo referencje bibliograficzne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku wprowadzenia zmiany w załącznikach C.6. oraz C.47.			aktualnie	w przypadku wprowadzenia zmiany w załącznikach C.6. oraz C.47.	
Nowotwór złośliwy przełyku (C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9)	Neoadiuwantowa chemioterapia oparta na paklitakselu i karboplatynie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zalecenia NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 2.2023	Leczenie objawowe	30	30	Bez wpływu na odsetek leczonych objawowo
	Chemioradioterapia – chemioterapia oparta na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu	50-60%	10%	jw.	Radioterapia	20	20	Bez wpływu
	-	-	-	-	Radiochemioterapia	20	20	Bez wpływu
	-	-	-	-	Chemioterapia paliatywna	20	20	Bez wpływu – ew. zmiana leków dotychczas stosowanych na karboplatynę i paklitaksel bez wpływu na ilość leczonych chorych
	-	-	-	-	Chirurgia	10	10	Bez wpływu

Wskazanie (kod ICD-10)	Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie				Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo referencje bibliograficzne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku wprowadzenia zmiany w załącznikach C.6. oraz C.47.			aktualnie	w przypadku wprowadzenia zmiany w załącznikach C.6. oraz C.47.	
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21, C21.0, C21.1, C21.8)**	Chemioterapia oparta na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu	50-60%	10%	Zalecenia NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wersja 1.2023	Chirurgia	20	30	Bez wpływu
	-	-	-	-	Radiochemioterapia	40	40	Bez wpływu
	-	-	-	-	Chemioterapia paliatywna	30	30	Bez wpływu – ew. zmiana leków dotychczas stosowanych na karboplatynę i paklitaksel bez wpływu na ilość leczonych chorych
	-	-	-	-	Terapia objawowa	10	10	Bez wpływu

* Kody obejmują nowe lub zmienione wskazania zgodne z nowymi załącznikami.

** Zmiana wyłącznie w przypadku załącznika C.47. tj. substancji czynnej paklitaksel, karboplatyna jest obecnie refundowana ww. wskazaniach oraz dodatkowo we wskazaniu STREFA KLOAKOGENNA (C21.2).

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28.04.2023 i 02.05.2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do terapii pacjentów z:

- 1) nowotworem złośliwym przełyku (części szyjnej, piersiowej, brzusznej przełyku, górnej trzeciej, środkowej trzeciej i dolnej trzeciej części przełyku, oraz zmian przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie przełyku, a także o umiejscowieniu nieokreślonym),
- 2) nowotworem złośliwym odbytu i kanału odbytu (odbytu o umiejscowieniu nieokreślonym, kanału odbytu, oraz zmian przekraczających granice jednego umiejscowienia w obrębie odbytnicy, odbytu i kanału odbytu).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>,
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), <https://www.sitcancer.org/>,

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

6.1.1. Nowotwór złośliwy przełyku

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia nowotworu złośliwego przełyku (ang. *esophageal cancer*).

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych: amerykańskie NCCN 2023, ASCO 2023 i ASCO 2020, oraz europejskie ESMO 2022 i brytyjskie NICE 2023. Wytyczne te odnoszą się do leczenia raka przełyku, bez wyszczególnienia odcinków anatomicznych i lokalizacji wyróżnionych w ramach zlecenia.

Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych, wskazują na zasadność stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii w określonych przypadkach leczenia raka przełyku. W wytycznych NCCN schemat oparty na paklitakselu w skojarzeniu z karboplatyną jest preferowany w leczeniu przedoperacyjnym oraz chemioradioterapii (CRT) ostatecznej (ang. *definitive*). W tym wskazaniu, autorzy podają również inne rekomendowane schematy, łączące paklitaksel z fluoropirymidyną i cisplatyną. Paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną wskazano również jako opcję pośród innych preferowanych schematów w leczeniu pierwszej linii gruczolakoraków (AC) oraz raków płaskonabłonkowych (SCC) przełyku. Według wytycznych NCCN, paklitaksel może być także stosowany samodzielnie lub z ramucyrumabem w ramach leczenia drugiej linii AC i SCC.

Natomiast autorzy wytycznych ESMO wskazują, że przedoperacyjna CRT lub przed- i okołoperacyjna chemioterapia (ChT) może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (EGJ). W leczeniu pierwszej linii zaleca się schematy ChT oparte na związkach platyny i fluoropirymidyny jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku.

Autorzy wytycznych NICE wskazali, by rozważyć radioterapię (samodzielną lub w połączeniu z chemioterapią) u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku T1b z wysokim ryzykiem progresji nowotworu, oraz u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do usunięcia przełyku. W zaleceniach nie podano rekomendowanych schematów leczenia ChT.

W wytycznych ASCO 2023 autorzy zalecają stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną w grupie pacjentów z AC HER2-ujemnym przełyku lub EGJ. Z kolei w wytycznych ASCO z 2020 roku, Panel Ekspertów uznał docetaksel, oksaliplatinę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za

standardowe postępowanie w chemioterapii okołoperacyjnej w gruczolakoraku przełyku. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl lub podobny schemat oparty na platynie.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2023 (USA)</p>	<p><u>Zasady terapii systemowej – nowotwór przełyku</u></p> <p><u>Chemioradioterapia przedoperacyjna</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel i karboplatyna (kat. 1), • fluorouracyl i oksaliplatyna (kat. 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1), • irynotekan i cisplatyna (kat. 2b), • paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2b). <p><u>Chemioradioterapia ostateczna (ang. <i>definitive chemoradiation</i>)</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel i karboplatyna, • fluorouracyl i oksaliplatyna (kat. 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i cisplatyna (kat. 1), • cisplatyna i docetaksel lub paklitaksel, • irynotekan i cisplatyna (kat. 2b), • paklitaksel i fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2b). <p>Autorzy oparli swoje rekomendacje na wynikach wielośrodkowego randomizowanego badania III fazy CROSS, największego badania tego typu. Badanie wykazało, że przedoperacyjna CRT paklitaksem i karboplatyną znacząco poprawiła ogólne przeżycie (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym u pacjentów z rakiem resekcyjnym (T2–T3, N0–1, M0) przełyku lub EGJ (n=366; 75% pacjentów z gruczolakorakiem, a 23% z SCC). Mediana OS wyniosła 49 miesięcy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii (n=178) w porównaniu z 24 miesiącami w ramieniu samej operacji (n=188; współczynnik ryzyka [HR] 0,657; 95% CI 0,495–0,871; p=0,003). Odsetek resekcji R0 był również wyższy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu z ramieniem samej operacji (92% vs. 69%; p<0,001). Odsetki 1-, 2-, 3- i 5-letniego OS wyniosły odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34 %, odpowiednio, w ramieniu samej operacji. Chociaż odsetek pCR był wyższy u pacjentów z SCC niż u pacjentów z gruczolakorakiem (49% vs. 23%; p=0,008), podtyp histologiczny nie był czynnikiem prognostycznym przeżycia. Po minimalnej obserwacji wynoszącej 24 miesiące ogólna częstość nawrotów wynosiła 35% w grupie otrzymującej przedoperacyjną chemioradioterapię w porównaniu z 58% w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu.</p> <p>Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu i karboplatyny jako schematu przedoperacyjnej chemioradioterapii, jak opisano w badaniu CROSS, panel NCCN zaleca również ten schemat jako preferowaną opcję ostatecznej chemioradioterapii. W retrospektywnym porównaniu (Ruppert 2010), ostateczna chemioradioterapia paklitaksem i karboplatyną skutkowała lepszym OS, przeżyciem specyficznym dla choroby, kontrolą lokoregionalną i leczeniem paliatywnym u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku w porównaniu z cisplatyną i irynotekaniem. Schemat FOLFOX, jak również połączenie fluorouracylu i cisplatyny również zyskały potwierdzenie w badaniach klinicznych jako skuteczne schematy ostatecznej chemioradioterapii.</p> <p>Terapia ogólnoustrojowa nieoperacyjnej choroby miejscowo zaawansowanej, nawracającej lub z przerzutami (w przypadku braku wskazań do terapii miejscowej).</p> <p><u>Gruczolakoraki (ang. <i>adenocarcinoma, AC</i>)</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność. <p>Preferowane schematy:</p> <p>nadekspresja HER2 dodatnia</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) oraz oksaliplatyna i trastuzumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna oraz trastuzumab i pembrolizumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) oraz cisplatyna i trastuzumab (kat. 1) • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna oraz trastuzumab i pembrolizumab. <p>nadekspresja HER2 ujemna</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 5), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab (kat. 2A dla PD-L1 CPS ≥ 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS < 10),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS $<$ 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna. <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i irynotekan, • paklitaksel z lub bez karboplatyny lub cisplatyny, • docetaksel z lub bez cisplatyny, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl. <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii: (w zależności od wcześniejszej terapii i PS [ang. <i>performance status</i>])</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel (kat. 1 dla gruczolaka EGJ [połączenie przelykowo-żołądkowe]; kat. 2A dla gruczolaka przelyku), • fam-trastuzumab deruxtecan-nxki w dodatniej nadekspresji HER2, • docetaksel (kat. 1), • paklitaksel (kat. 1), • irynotekan (kat. 1), • fluorouracyl i irynotekan, <p>triflurydyna i tipiracyl jako leczenie trzeciej lub kolejnej linii gruczolaka EGJ (kat. 1).</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma, SCC</i>)</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na mniejszą toksyczność. <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab (kat. 2A dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS $<$ 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i niwolumab, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab (kat. 1 dla PD-L1 CPS \geq 10; kat. 2B dla PD-L1 CPS $<$ 10), • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna, • niwolumab i ipilimumab. <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i irynotekan, • paklitaksel z karboplatyną lub cisplatyną lub bez, • docetaksel z cisplatyną lub bez, • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl. <p>Leczenie drugiej lub kolejnej linii: (w zależności od wcześniejszej terapii i PS)</p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kat. 1), • pembrolizumab dla guzów z poziomami ekspresji PD-L1 według CPS \geq 10 (kat. 1), • docetaksel (kat. 1), • paklitaksel (kat. 1), • irynotekan (kat. 1), • fluorouracyl i irynotekan. <p>Dawkowanie: <u>Chemioradiacja przedoperacyjna</u> Paklitaksel i karboplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 50 mg/m² <i>i.v.</i> w dniu 1 • Karboplatyna AUC2 <i>i.v.</i> w dniu 1 <p>Co tydzień przez 5 tygodni.</p> <p>Inne zalecane schematy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Paklitaksel i fluoropirymidyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 co tydzień • Fluorouracyl 300 mg/m² i.v. ciągła infuzja codziennie w dniach 1–5 Co tydzień przez 5 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 • Kapecytabina 625-825 mg/m² p.c. p.o. dwa razy dziennie w dniach 1-5 Co tydzień przez 5 tygodni <p>Fluorouracyl i cisplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 75–100 mg/m² i.v. w dniach 1. i 29 • Fluorouracyl 750–1000 mg/m² i.v. ciągła infuzja przez 24 godziny na dobę w dniach 1–4 i 29–32 Cykl 35-dniowy. <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 15 mg/m² i.v. codziennie w dniach 1–5 • Fluorouracyl 800 mg/m² i.v. ciągły wlew przez 24 godziny na dobę w dniach 1–5 Co 21 dni przez 2 cykle. <p><u>Chemioradioterapia ostateczna (niechirurgiczna)</u> Preferowane schematy</p> <p>Paklitaksel i karboplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 50 mg/m² i.v. w dniu 1 • Karboplatyna AUC2 i.v. w dniu 1 Co tydzień przez 5 tygodni <p>Inne zalecane schematy: Taksan i cisplatyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 60 mg/m² i.v. w dniach 1, 8, 15 i 22 • Cisplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 1 Podawany na 1 cykl. <p>Paklitaksel i fluoropirymidyna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 45–50 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1 co tydzień • Fluorouracyl 300 mg/m² i.v. ciągła infuzja codziennie w dniach 1–5 Co tydzień przez 5 tygodni <p>Leczenie pierwszej linii: Paklitaksel z karboplatyną lub cisplatyną lub bez</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 200 mg/m² i.v. w dniu 1 • Karboplatyna AUC 5 i.v. w dniu 1 Cyklicznie co 21 dni. • Paklitaksel 135-200 mg/m² i.v. w dniu 1 • Cisplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 1 Cyklicznie co 21 dni. • Paklitaksel 90 mg/m² i.v. w dniu 1 • Cisplatyna 50 mg/m² i.v. w dniu 1 Cyklicznie co 14 dni. • Paklitaksel 135-250 mg/m² i.v. w dniu 1 Cyklicznie co 21 dni. • Paklitaksel 80 mg/m² i.v. tyg Cyklicznie co 28 dni. <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A. Siła i jakość zaleceń:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2022 (Europa)</p>	<p><u>Przed- i okołooperacyjna chemioterapia (ChT) lub chemioradioterapia (CRT)</u> Przed- i okołooperacyjną ChT lub CRT należy rozważyć u wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem resekcyjnym [I, A]. Miejscowo zaawansowany SCC przełyku należy leczyć za pomocą CRT, po której przeprowadzana jest operacja [I, A] lub ostateczna CRT prowadzona pod ścisłym nadzorem i z operacją ratunkową w przypadku miejscowego utrzymania się lub progresji guza [II, B]. Przedoperacyjna CRT lub przed- i okołooperacyjna ChT może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku i EGJ [I, A]. Leczenie definitywną CRT zaleca się pacjentom z nieoperacyjnym i miejscowo zaawansowanym SCC lub AC przełyku, lub pacjentom, którzy nie mogą lub nie chcą poddać się operacji [I, A]. Jak wskazali autorzy wytycznych, w ostatnich latach cotygodniowe podania karboplatyny+paklitakselu stosowane w schemacie CROSS zostały połączone z radioterapią jako leczenie ostateczne. Chociaż ten schemat nie był bezpośrednio porównywany z cisplatyną+5-FU w randomizowanym badaniu III fazy, jest powszechnie stosowany ze względu na korzystny profil toksyczności. Retrospektywne badania porównawcze wykazały równoważną skuteczność różnych schematów leczenia. Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego SCC przełyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ChT pierwszej linii z platyną i fluoropirymidyną jest zalecana jako standardowe leczenie zaawansowanego nielezionej SCC przełyku [II, A]. Zmniejszona dawka oksaliplatyny-kapecytabiny stanowi alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do pełnej dawki ChT [I, A]. Pembrolizumab jest zalecany w zaawansowanym, nieleczonym SCC przełyku. Największą korzyść obserwuje się u pacjentów z PD-L1 CPS 10 [I, A]. Nivolumab jest zalecany u chorych z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z TPS 1% [I, A]. Można podać niwolumab-iplimumab, jednak należy wziąć pod uwagę niższy odsetek odpowiedzi radiologicznych i zwiększone ryzyko wczesnej progresji i zgonu u pacjentów leczonych bez ChT [I, B]. <p>Dругa i kolejne linie leczenia zaawansowanego SCC przełyku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab jest zalecany w przypadku SCC przełyku leczonego wcześniej platyną-fluoropirymidyną [I, A]. Po zatwierdzeniu pembrolizumab może być opcją dla pacjentów z wcześniej leczonym SCC, którzy nie otrzymywali ICI (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>) pierwszego rzutu i mają PD-L1 CPS 10 [I, A; Zatwierdzony przez FDA, nie zatwierdzony przez EMA]. ChT z taksanem lub irynotekanem można rozważyć u sprawnych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni platyną-fluoropirymidyną i/lub niwolumabem lub pembrolizumabem [II, B]. <p><i>Siła zaleceń:</i> I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność; <i>Jakość dowodów:</i> A – Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p>
<p>NICE 2023 (UK)</p>	<p><u>Niechirurgiczne leczenie gruczolakoraka przełyku T1b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć radioterapię (samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią) u osób z gruczolakorakiem przełyku T1b z wysokim ryzykiem progresji nowotworu (np. niekompletna resekcja endoskopowa lub dowód naciekania naczyń limfatycznych lub głębokiego naciekania podśluzówkowego [ponad 500 mikronów] w badaniu histologicznym próbek po resekcji endoskopowej), oraz u pacjentów którzy nie kwalifikują się do usunięcia przełyku. <p><i>Siła i jakość dowodów: brak informacji</i></p>
<p>ASCO 2023 (USA)</p>	<p><u>Gruczolakorak HER2-ujemny przełyku lub EGJ</u> Jako terapię pierwszej linii zaleca się niwolumab (dla pacjentów z PD-L1 CPS \geq 5) lub pembrolizumab (dla PD-L1 CPS \geq 10), w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <i>Jakość dowodów:</i> umiarkowane – umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do szacunkowego, jednak istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny. <i>Siła zalecenia:</i> Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane (ang. <i>informed</i>) osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</p>
<p>ASCO 2020 (USA)</p>	<p><u>Miejscowo zaawansowany gruczolakorak przełyku</u> Pacjentom z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku należy zaproponować chemioradioterapię przedoperacyjną lub chemioterapię okołooperacyjną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). Uwaga: Panel Ekspertów uznał docetaksel, oksaliplatynę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołooperacyjnej w gruczolakoraku przełyku. Schemat FLOT obejmuje 4 przedoperacyjne i 4 pooperacyjne 2-tygodniowe cykle 50 mg/m² docetakselu, 85 mg/m² oksaliplatyny, 200 mg/m² leukoworyny i 2600 mg/m² fluorouracylu w 24-godzinny wlew w dniu 1. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl (2 3-tygodniowe cykle cisplatyny [80 mg/m² dożylnie w dniu 1] i fluorouracylu [1 g/m² dziennie dożylnie w dniach 1–4]) lub podobny schemat oparty na platynie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Okolooperacyjna ChT a przedoperacyjna ChT w raku płaskonabłonkowym.</u></p> <p>Wśród dowodów, autorzy powołali się na badanie RCT III fazy obejmujące 343 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. Porównano okolooperacyjną ChT z przedoperacyjną ChT. Obie grupy otrzymały 2 cykle przedoperacyjne cisplatin+y paklitakselu oraz miały wykonaną resekcję przetyku w zależności od lokalizacji guza, podczas gdy okolooperacyjna grupa otrzymała również 2 dodatkowe cykle pooperacyjnej ChT. Odsetek przeżycia wolnego od nawrotów był istotnie wyższy w grupie z dodatkową okolooperacyjną ChT (HR [współczynnik ryzyka] 0,62; 95% CI, 0,49 do 0,73), podobnie jak przeżycie całkowite (HR, 0,79; 95% CI, 0,59 do 0,95). Autorzy nie zgłosili istotnego wzrostu efektów toksycznych po dodaniu pooperacyjnej CT do przedoperacyjnej CT.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>umiarkowane – umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego jednak istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny.</i></p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <p><i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane (ang. informed) osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>

Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, p.o. – doustnie, p.c. – przezskórnym, i.v. – dożylnie, ChT – chemioterapia, CRT – chemioradioterapia, PD-L1 – zaprogramowany ligand śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*), CPS – połączony wynik dodatni (ang. *combined positive score*), HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), EGJ – połączenie przetykowo-żołądkowe (ang. *esophagogastric junction*), PS – ang. *performance status*, AC – gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), ICI – ang. *immune checkpoint inhibitors*, FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medical Agency, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESMO – European Society for Medical Oncology, HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*)

6.1.2. Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia nowotworu złośliwego odbytu i kanału odbytu (ang. *anal cancer*).

Odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTOK 2020, europejskie ESMO 2021 i amerykańskie NCCN 2023. Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych zalecają stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z paklitaksem w leczeniu zaawansowanego raka odbytu (bez wyszczególniania lokalizacji guza). Jak podali autorzy wytycznych PTOK, paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną jest jednym z zazwyczaj stosowanych schematów w leczeniu paliatywnym, obok fluorouracylu skojarzonego z cisplatiną.

Natomiast autorzy wytycznych ESMO 2021 wskazali, że karboplatynę w skojarzeniu z paklitaksem należy uznać za nowy standard postępowania u chorych na zaawansowanego raka odbytu, nieleczonych wcześniej przy użyciu chemioterapii. Również wytyczne NCCN zalecają stosowanie karboplatyny z paklitaksem jako preferowany schemat w leczeniu pierwszej linii terapii systemowej, w przypadku raka kanału odbytu lub okołodobytniczego z przerzutami. Zalecenie to jest istotną aktualizacją w stosunku do wcześniejszych rekomendacji NCCN 2022 v.2, które zalecały karboplatynę z paklitaksem równorzędnie dla innych schematów leczenia.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p><u>Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią</u></p> <p>Stosowany schemat ChT obejmuje dwa cykle fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny (I, A). (...)</p> <p>Pojawienie się przerzutów odległych stanowi wskazanie do paliatywnej ChT — nie został jednoznacznie ustalony standardowy schemat ChT, ale zazwyczaj stosuje się fluorouracyl (± folinian wapniowy) z cisplatiną albo karboplatynę z paklitaksem (II, A). Decyzja o zastosowaniu paliatywnej ChT powinna uwzględniać wiek i stan sprawności chorego, współwystępowanie innych chorób oraz dynamikę nowotworu (między innymi czas wolny od choroby po leczeniu pierwotnym).</p> <p><u>Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu</u></p> <p>Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocowym, gdyż u większości chorych rak gruczołowy nie cechuje się dużą promieniowrażliwością. Rutynowo stosuje się przedoperacyjną CRTH według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy (III, B). Efektywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe.</p> <p><i>1. Jakość naukowych dowodów</i></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>2. Kategorie rekomendacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p>Postępowanie w zaawansowanym/przerzutowym raku odbytu</p> <ul style="list-style-type: none"> Karboplatynę w skojarzeniu z paklitaksem należy uznać za nowy standard postępowania u chorych na zaawansowanego raka odbytu nieleczonych chemioterapią [I, B]. Cisplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU)/kapecytabiną, karboplatyną lub kombinacjami opartymi na docetakselu stanowi alternatywę u chorych na zaawansowanego raka odbytu nieleczonych wcześniej chemioterapią [III, B]. Inhibitory PD-L1 można rozważyć, jeśli to możliwe, u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia pierwszej linii w badaniach klinicznych [III, B]. <p>Autorzy wytycznych przytoczyli wyniki badania International Multicentre Study in Advanced Anal Cancer (InterAACT), które jest największym i jedynym wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem fazy II, do którego w latach 2013-2017 zrekrutowano 91 pacjentów.</p> <p>Mediana czasu obserwacji wyniosła 28,6 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 57% (95% CI 39,4% do 73,7%) dla cisplatyny+5-FU w porównaniu z 59% (95% CI 42,1% do 74,4%) dla karboplatyny+paklitakselu. Mediana OS wyniosła 12,3 miesiąca dla cisplatyny+5-FU (95% CI 9,2-17,7) w porównaniu z 20 miesiącami (95% CI 12,7-nie osiągnięto) dla karboplatyny+paklitakselu (współczynnik ryzyka 2,00; 95% CI 1,15-3,47, p=0,014). Na podstawie tych wyników paklitaksel+karboplatynę należy uznać za standard postępowania u chorych na zaawansowanego raka odbytu nieleczonych wcześniej chemioterapią i powinien on stanowić punkt wyjścia (ang. cytotoxic platform) dla przyszłych badań III fazy [I, B].</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p>
<p>NCCN 2023 (USA)</p>	<p>Zasady terapii systemowej – rak odbytu z przerzutami</p> <p>Terapia pierwszej linii raka z przerzutami:</p> <p>Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna + paklitaksel <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-fluorouracyl + cisplatyna FOLFCIS (cisplatyna, leukoworyna, 5-FU) mFOLFOX6 (oksalipatyna, leukoworyna, 5-FU) Moodyfikowany (ang. <i>modified</i>) DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl) <p>Dawkowanie:</p> <p>Karboplatyna + paklitaksel</p> <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna AUC 5 <i>i.v.</i> dzień 1 Paklitaksel 175 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 <p>Cyklicznie co 21 dni</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna AUC 5 <i>i.v.</i> dzień 1 Paklitaksel 80 mg/m² <i>i.v.</i> dni 1, 8, 15 <p>Cyklicznie co 28 dni</p> <p>Autorzy wytycznych NCCN podobnie jak autorzy wytycznych ESMO, w swoich rekomendacjach powołali się na wyniki badania InterAACT (clinicaltrials.gov NCT02051868), największe i jedyne wieloośrodkowe RCT fazy II, obejmujące 91 pacjentów.</p> <p>Jak podkreślili autorzy rekomendacji, podczas gdy wskaźniki odpowiedzi były podobne dla karboplatyny+paklitakselu i cisplatyny+5-FU (odpowiednio 59% i 57%), schemat karboplatyna+paklitaksel wykazywał mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyny+5-FU (71% vs. 76% toksyczności stopnia ≥3 i 36% vs. 62% [p=0,016] poważnych zdarzeń niepożądanych).</p> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia mają kategorię 2A.</i></p> <p><i>Siła i jakość zaleceń:</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p>

Skróty: NCCN – National Comprehensive Cancer Network, *i.v.* – dożylnie, PD-L1 – zaprogramowany ligand śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*), ChT – chemioterapia, CRT – chemioradioterapia, RT – radioterapia, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ESMO – European Society for Medical Oncology, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*)

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W latach 2017-2021 u pacjentów w ocenianych wskazaniach największy udział w kosztach świadczeń z zakresu chemioterapii miał produkt kontraktowy „chemioterapia-hospitalizacja z zakresem skojarzonym”. W 2021 r. koszt tego produktu kontraktowego wyniósł ok. 4,4 mln zł (61%) we wskazaniu nowotwór złośliwy rak przełyku oraz 1,1 mln zł (67%) we wskazaniu nowotwór złośliwy raka odbytu i kanału odbytu, zaś koszty substancji czynnych wyniosły odpowiednio 1,2 mln zł (17%) oraz 0,12 (16%).

Według danych NFZ koszty ponoszone na karboplatynę w 2021 r. i wyniosły 94,0 tys. zł (N=377) we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku oraz 9,72 tys. zł (N=31) we wskazaniu nowotwór odbytu i kanału odbytu. Koszty ponoszone na paklitaksel we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku w 2021 r. wyniosły: 77,8 tys. zł (N=397).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dane NFZ dotyczące świadczeń realizowanych w ocenianych wskazaniach w ramach chemioterapii w latach 2017 – I poł. 2022 (źródło: baza SWIAD) [mln PLN]

Kod wg ICD-10	Produkt kontraktowy/ Produkt jednostkowy Wydatki NFZ (wartość rozliczona) [mln PLN]	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
C15 wraz z podkodami C15.0-9	Koszty świadczeń z zakresu chemioterapii razem	6,09	6,92	7,22	6,97	7,22	3,59
	CHEMIOTERAPIA	0,04	0,09	0,05	0,06	0,09	0,06
	CHEMIOTERAPIA – HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	4,05	4,69	4,85	4,48	4,40	2,23
	CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	0,74	0,85	0,92	1,03	1,33	0,63
	CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	0,10	0,09	0,08	0,11	0,17	0,10
	SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII*	1,18	1,21	1,33	1,28	1,23	0,58
	FLUOROURACILUM**	0,15	0,14	0,15	0,14	0,14	0,07
	CISPLATINUM	0,12	0,12	0,11	0,10	0,09	0,04
	PACLITAXELUM	0,03	0,05	0,05	0,07	0,08	0,08
	CARBOPLATINUM	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,04
C21 wraz z podkodami C21.0-8**	Koszty świadczeń z zakresu chemioterapii razem	0,99	1,15	1,49	1,56	1,63	0,74
	CHEMIOTERAPIA	0	0	0,00	0,02	0,00	0,00
	CHEMIOTERAPIA – HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	0,74	0,88	1,09	0,97	1,09	0,47
	CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	0,09	0,09	0,14	0,22	0,28	0,13
	CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	0,01	0,01	0,02	0,03	0,06	0,03
SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII*	0,15	0,17	0,24	0,32	0,20	0,12	

Kod wg ICD-10	Produkt kontraktowy/ Produkt jednostkowy Wydatki NFZ (wartość rozliczona) [mln PLN]	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
	FLUOROURACILUM**	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,02
	CISPLATINUM	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
	CARBOPLATINUM	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01

*Obejmuje następujące produkty kontraktowe: substancje czynne w chemioterapii (03.0001.115.02), substancje czynne w chemioterapii – hospitalizacji z zakresem skojarzonym (03.0001.113.02), substancje czynne w chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (03.0001.112.02), substancje czynne w chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym (03.0001.111.02).

** Razem z kodem C21.2

***W tym FLUOROURACILUM – INJ. 100 MG sprawozdane w okresie 2019-2020.

7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (06.2023 r. – 06.2024 r.). Liczebność populacji docelowej oparto o opinie ekspertów, przedstawione w rozdziałach 3.2 oraz 5 niniejszego opracowania. Z kolei wybór technologii alternatywnych uzasadniono w rozdz. 4.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji karboplatyny i paklitakselu we wskazaniach off-label w ramach katalogu chemioterapii.

Scenariusz nowy zakłada refundację karboplatyny i paklitakselu we wskazaniach off-label w ramach katalogu chemioterapii.

7.2.1. Dane wejściowe

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w refundacja karboplatyny i paklitakselu nie wpłynie na liczbę pacjentów otrzymujących chemioterapię,
- W oparciu o opinie prof. Rafała Steca przyjęto, że schemat karboplatyna i paklitaksel przejmie udziały od schematu fluorouracyl + cisplatyne.
- uwzględniono maksymalną liczebność populacji docelowej wyznaczoną w oparciu o dane NFZ oraz zmianę udziałów wskazaną przez eksperta prof. Rafała Steca tj. 372 osób we wskazaniu nowotwór złośliwy przetyku oraz 90 osób we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu;
- podanie leków będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych zakwaterowanie (5.08.05.0000171) dla każdego ze schematów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Karboplatyna	0,208	Rozliczona wartość średnia za 1 mg karboplatyny (kod 5.08.10.0000007) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. czerwiec 2022 r.
	Paklitaksel	0,324	Rozliczona wartość średnia za 1 mg paklitakselu (kod 5.08.10.0000050) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. czerwiec 2022 r.
	Cisplatyna	0,494	Rozliczona wartość średnia za 1 mg cisplatyny (kod 5.08.10.0000009) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. czerwiec 2022 r.
	Fluorouracyl	0,013	Rozliczona wartość średnia za 1 mg fluorouracylu (kod 5.08.10.0000028) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. czerwiec 2022 r.
Koszt podania leku/dzień [PLN]	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
	5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych zakwaterowanie	557	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
Nowotwór złośliwy przełyku			
Wielkość dawki przypadająca na podanie [mg/m ²]	Karboplatyna i paklitaksel	Karboplatyna: 400 Paklitaksel: 50	Chemioradioterapia przedoperacyjna oraz chemioradioterapia ostateczna Paklitaksel i karboplatyna <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 50 mg/m² <i>i.v.</i> w dniu 1 • Karboplatyna AUC2 <i>i.v.</i> w dniu 1 Co tydzień przez 5 tygodni. Źródło: wytyczne NCCN wersja 2.2023 Z uwagi na brak danych dotyczących poziomu GFR, potrzebnego do wyznaczenia dawki ze wzoru Calverta: Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25], przyjęto dawkowanie karboplatyny zgodne z ChPL Carbomedac: Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 – 60 minut.
	Cisplatyna i 5-fluorouracyl	Cisplatyna: 75-100 5-fluorouracyl: 750-1000	Chemioradioterapia przedoperacyjna <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> w dniach 1. i 29 • Fluorouracyl 750–1000 mg/m² <i>i.v.</i> ciągła infuzja przez 24 godziny na dobę w dniach 1–4 i 29–32 Cykl 35-dniowy. Chemioradioterapia ostateczna 5-fluorouracyl i cisplatyna, <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> w dniu 1. • Fluorouracyl 750–1000 mg/m² <i>i.v.</i> ciągła infuzja przez 24 godziny na dobę w dniach 1–4 Cyklicznie co 28 dni, przez 2 cykle z naświetlaniem, a następnie 2 cykle bez naświetlania. Źródło: wytyczne NCCN wersja 2.2023

Parament		Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu				
Wielkość dawki przypadająca na podanie [mg/m ²]	Karboplatyna i paklitaksel	Karboplatyna: 400 Paklitaksel: 175 lub 80		Karboplatyna + paklitaksel <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna AUC 5 i.v. dzień 1 Paklitaksel 175 mg/m² i.v. dzień 1 Cyklicznie co 21 dni lub <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna AUC 5 i.v. dzień 1 Paklitaksel 80 mg/m² i.v. dni 1, 8, 15 Cyklicznie co 28 dni Źródło: wytyczne NCCN wersja 2.2023 Z uwagi na brak danych dotyczący poziomu GFR, potrzebnego do wyznaczenia dawki ze wzoru Calverta: Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25], przyjęto dawkowanie karboplatyny zgodne z ChPL Carbomedac: Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 – 60 minut.
	Cisplatyna i 5-fluorouracyl	Cisplatyna: 60 lub 75 5-fluorouracyl: 1000 lub 750		5-fluorouracyl + cisplatyna <ul style="list-style-type: none"> Cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 5-FU 1000 mg/m²/dobę i.v. Wlew ciągły dni 1–4 Co 3 tygodnie Lub <ul style="list-style-type: none"> Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1 5-FU 750 mg/m²/dobę i.v. Wlew ciągły dni 1–5 Co 4 tygodnie Źródło: wytyczne NCCN wersja 2.2023.
Charakterystyka populacji				
Średnia masa ciała pacjenta [kg]		55,4		Źródło: AWA Opdivo (niwolumab) nr OT.4231.60.2021
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,60		Źródło: AWA Opdivo (niwolumab) nr OT.4231.60.2021
Populacja				
Nowotwór złośliwy przełyku	Karboplatyna + Paklitaksel	0	372	W oparciu o opinię eksperta klinicznego oraz dane NFZ (szczegóły: rozdział 3.2). Z uwagi na różne schematy dawkowania schematu 5-fluorouracyl + cisplatyna konieczne było rozdzielenie populacji stosującej chemioradioterapię przedoperacyjną i ostateczną. Odsetek pacjentów stosujących chemioterapię ostateczną przyjęto jako 23% na podstawie danych przedstawionych w AWA nr OT.4231.60.2021 (pacjenci z zaawansowanym, przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy otrzymają drugą linię chemioterapii paliatywnej).
Nowotwór złośliwy raka przełyku chemioradioterapia przedoperacyjna	Fluorouracyl + Cisplatyna	286	0	
Nowotwór złośliwy raka przełyku chemioradioterapia ostateczna	Fluorouracyl + Cisplatyna	86	0	
Nowotwór złośliwy rak odbytu i kanału odbytu	Karboplatyna + Paklitaksel	0	90	
	Fluoroacyl + Cisplatyna	90	0	

Skróty: AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. area under the curve)

7.2.2. Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku koszt wyniósł :

- 3580,2 zł za cykl leczenia schematem karboplatyna + paklitaksel,
- 4739,92 zł lub 2369,96 zł za cykl leczenia schematem 5-FU + cisplatyna w zależności od linii leczenia.

We wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu koszt wyniósł:

- 780,84 zł (cykl 21-dniowy) lub 1928,54 zł (cykl 28-dniowy) za cykl leczenia schematem karboplatyna + paklitaksel,
- 2358,62 zł (cykl 21-dniowy) lub 2922,28 zł (cykl 28-dniowy) za cykl leczenia schematem 5-FU + cisplatyna.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty terapii pojedynczego pacjenta porównywanymi schematami

Wskazanie	Koszt jednego cyklu	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]	
		Karboplatyna + Paklitaksel	Cisplatyna + 5-FU
Nowotwór złośliwy raka przełyku chemioradioterapia przedoperacyjna*	Substancje czynne	795,20	283,92
	Podanie leków	2785,00	4456,00
	Całkowity	3580,20	4739,92
Nowotwór złośliwy raka przełyku chemioradioterapia ostateczna*	Substancje czynne	795,20	141,96
	Podanie leków	2785,00	2228,00
	Całkowity	3580,20	2369,96
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu, cykl 21 dni	Substancje czynne	223,84	130,62
	Podanie leków	557,00	2228,00
	Całkowity	780,84	2358,62
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu, cykl 28 dni	Substancje czynne	257,54	137,28
	Podanie leków	1671,00	2785,00
	Całkowity	1928,54	2922,28

* Wielkość dawki w ustalono w oparciu o środek przedziału rekomendowanego przez wytyczne (tj. 875 mg/m²/dobę dla fluorouracylu oraz 87,5 mg/m² dla cisplatyny).

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji karboplatyny i paklitakselu zarówno we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku jak i nowotwór złośliwy raka odbytu i kanału odbytu. Odnotowane oszczędności wynikają z wyższego kosztu podania schematu 5-FU + cisplatyna, od którego schemat karboplatyna + paklitaksel przejmie udziały oraz pewnych różnic w liczbie cykli występujących pomiędzy schematami w przypadku wskazania nowotwór złośliwy przełyku. Prognozowany w I roku refundacji spadek wydatków inkrementalnych wyniósł:

- 6,26 mln zł we wskazaniu nowotwór złośliwy raka przełyku;
- 1,28 mln zł (cykl 21-dniowy) lub 0,63 zł (cykl 28-dniowy) we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.

Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona analiza ma szereg ograniczeń związanych z niepewnością uwzględnionych parametrów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – pół roku terapii

Wskazanie	Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Nowotwór złośliwy raka przetyku (N=372)	Koszty substancji czynnych	0,45	0,30	-0,16
	Koszty podania	7,14	1,04	-6,10
	Koszty całkowite	7,59	1,33	-6,26
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu, cykl 21 dni (N=90)	Koszty substancji czynnych	0,11	0,18	0,08
	Koszty podania	1,80	0,45	-1,35
	Koszty całkowite	1,91	0,63	-1,28
Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu, cykl 28 dni (N=90)	Koszty substancji czynnych	0,09	0,16	0,08
	Koszty podania	1,75	1,05	-0,70
	Koszty całkowite	1,84	1,21	-0,63

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczbą cykli, czasem leczenia i dawkowaniem uwzględnionych schematów po wprowadzeniu do refundacji w ramach wskazań off-label karboplatyny i paklitakselu, ponadto przyjęto szereg założeń, m.in.:

- założono, że schemat karboplatyna + paklitaksel będzie przejmował udziały wyłącznie od schematu fluorouracyl + cisplatyna. Należy przy tym zaznaczyć, że w ocenianych wskazaniach jest możliwe zastosowanie szeregu różnych schematów chemioterapii. Karboplatyna i paklitaksel nie zawsze stosowane są ze sobą w skojarzeniu. Ponadto, uwzględniono schematy preferowane.
- Uwzględniono wyłącznie jedną dawkę karboplatyny zalecaną u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek tj. 400 mg/m² (przy uwzględnieniu powierzchni 1,6 m², dawka wynosi 640 mg), z uwagi na brak danych dotyczących GFR. Powyższe założenie zwiększa wpływ na wydatki płatnika publicznego. Należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ za okres 2014-I. poł 2022 r. średnia liczba jednostek mg karboplatyny na podanie wyniosła 260,21 mg.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy jest brak modelowania kosztów względem:

- parametrów klinicznych wpływających na brak możliwości kontynuowania leczenia np. progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności – z uwagi na powyższe oraz stosunkowo niskie koszty substancji odnotowane w bazie SWIAD NFZ przyjęto stosowanie przez pół roku;
- stopniowego wejścia chorych do leczenia w skali roku;
- różnych możliwości podania leków założono, że podanie substancji będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych zakwaterowanie (5.08.05.0000171) dla każdego ze schematów, co stanowi założenie konserwatywne.
- brak uwzględnienia wszystkich dostępnych komparatorów, ze względu na brak adekwatnych danych dotyczących przejścia rynku.

Należy zaznaczyć, że powyższe ograniczenia wpływają na zawyżenie oszacowanych wydatków płatnika publicznego.

Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismami z dnia 25.02.2023 r., znaki PLR.4506.37.2.2022.KK i PLR.4506.37.3.2022.KK (data wpływu do AOTMiT: 01.05.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) zlecił zbadanie oceny zasadności objęcia refundacją lub zmiany zakresu refundacji ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne karboplatynę i paklitaksel.

- Karboplatyna (wg załącznika C.6 do obwieszczenia):
 - nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9,
 - zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5 tj. usunięcie zapisu „w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitaksellem oraz radioterapią”.
- Paklitaksel (wg załącznika C.47. do obwieszczenia):
 - nowy zakres kodów ICD-10: C15; C.15.0; C15.3; C15.8; C15.9; C21; C21.0; C21.1; C21.8,
 - zmiana zakresu aktualnego wskazania dla kodów ICD-10: C15.1; C15.2; C15.4; C15.5. tj. usunięcie zapisu „w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego”.

W zleceniach MZ wyszczególniono zakres analizy i poproszono o zaopiniowanie zasadności wprowadzenia proponowanych zmian, w odniesieniu do zmiany populacji pacjentów leczonych karboplatyną, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem aktualnego wskazania do stosowania.

Z uwagi na zakres zlecenia w niniejszym opracowaniu zasadność stosowania karboplatyny i paklitakselu w ocenianych wskazaniach oparto o wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe w nich zawarte i opinie ekspertów

Do zleceń załączono uzgodnione z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej projekty załączników do katalogu chemioterapii dla karboplatyny i paklitakselu tj. C.6 oraz C.47 (zestawienie zmian przedstawiono w rozdz. 10.1 niniejszego opracowania).

Problem zdrowotny

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Przełyk jest strukturą położoną prawie w całości w klatce piersiowej, której jedyną funkcją jest transport pokarmu z jamy ustnej do żołądka. Dzieli się na część szyjną, piersiową i brzuszную, zgodnie z jego przebiegiem. Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych, a najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy występujący w ok. 90% przypadków. Ten rodzaj nowotworu wywodzi się z komórek nabłonka płaskiego wyściełającego narząd. Pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy (z komórek pełniących funkcję gruczołową, wydzielniczą) powstający głównie w dolnym odcinku przełyku i mający odmienną charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną (rozwijają się u młodszych chorych, często niepalących, wykazuje tendencję do rozwoju na podłożu patologicznie zmienionego nabłonka). Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn. Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

ICD-10: C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Nowotwory odbytu i kanału odbytu jest to nowotwór występujący w odbytnicy i odbycie. W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a gruczołowym odbytnicy. Rak kanału odbytu jest wyróżnionym pod względem anatomicznym, jednym z dwóch rodzajów nowotworów odbytu (brzeg i kanał), rozwijającym się w części dystalnej przewodu pokarmowego, pomiędzy ujściem odbytu a wyczuwalna w badaniu palpacyjnym górną krawędzią zwieracza

zewnątrznego odbytu. Pod względem histologicznym w odbycie najczęściej rozwijają się raki typu płaskonabłonkowego (naskórkowego), stanowiące od 80 do 95% przypadków, wśród innych typów wyróżnia się gluczorakolaki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka. Na świecie szacuje się, że przypadków raka odbytu jest mniej niż 1% raków ogółem, zapadalność jest na porównywalnym poziomie zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych, ponad 90% przypadków związanych jest z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60-65 lat. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% wszystkich nowotworów odbytu.

Alternatywne technologie medyczne

Rak przełyku

Według wytycznych NCCN 2023, preferowane schematy terapii systemowej w leczeniu nowotworu przełyku, w przypadku chemioradioterapii zarówno przedoperacyjnej jak i definitywnej powinny opierać się na paklitakselu i karboplatynie lub fluorouracylu i oksaliplatynie. Autorzy wytycznych wskazali na mniejszą toksyczność oksaliplatyny w stosunku do cisplatyny, jednocześnie rekomendując stosowanie oksaliplatyny w leczeniu pierwszej linii SCC przełyku.

Jednak z uwagi iż zgodnie z danymi NFZ cisplatyna jest drugą najczęściej stosowaną substancją czynną w ramach chemioterapii w rozważanym wskazaniu (szczegóły: rozdz. 3.2) uznano iż schemat fluorouracyl i cisplatyna jest komparatorem głównym.

Również wytyczne ESMO 2022 rekomendują schematy oparte na platynie i fluoropirymidynie w przypadku definitywnej ChT pierwszej linii, jako standardowe leczenie zaawansowanego nielezonego SCC przełyku. Z kolei Panel Ekspertów wydający rekomendacje ASCO 2020 uznał docetaksel, oksaliplatynę, leukoworynę i fluorouracyl (schemat FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołooperacyjnej w AC przełyku. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatynę i fluorouracyl (2 3-tygodniowe cykle cisplatyny [80 mg/m² dożylnie w dniu 1] i fluorouracylu [1 g/m² dziennie dożylnie w dniach 1–4]) lub podobny schemat oparty na platynie.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie jako aktualnie stosowane technologie również wskazał chemioterapię opartą na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu.

Rak odbytu i kanału odbytu

W oparciu o aktualne wytyczne kliniczne, opinię eksperta oraz dane NFZ uznano, że schemat 5 – fluorouracylu i cisplatyny stanowi główny komparator dla karboplatyny i paklitakselu.

Według wytycznych PTOK 2020, w przypadku odległych przerzutów w przebiegu raka odbytu należy zastosować chemioterapię paliatywną – zazwyczaj stosuje się fluorouracyl (\pm folinian wapnia) z cisplatyną lub alternatywnie karboplatynę z paklitaksem. Autorzy wytycznych ESMO 2021 w zaawansowanym/przerzutowym raku odbytu, jako alternatywę dla standardowego schematu karboplatyny i paklitakselu u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią zalecają stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kapecytabiną, karboplatyną lub kombinacjami opartymi na docetakselu. Podobnie w wytycznych NCCN 2023, autorzy wskazali schematy obejmujące 5-fluorouracyl i cisplatynę oraz schematy modyfikowane, uzupełnione leukoworyną (folinian wapnia), oksaliplatyną oraz docetaksem.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec Kierownik Kliniki, Ordynator Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie jako aktualnie stosowane technologie wskazał chemioterapię opartą na bazie cisplatyny oraz 5-fluorouracylu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Rak przełyku

Wyniki badań przytoczonych przez autorów wytycznych NCCN wskazują, że przedoperacyjna chemioradioterapia wiąże się z poprawą ogólnego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od progresji (DFS) i pCR w porównaniu z przedoperacyjną chemioterapią lub samym leczeniem chirurgicznym u pacjentów z miejscowo-regionalnym rakiem przełyku.

Wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania III fazy CROSS, największego badania w swojej klasie, wykazały, że przedoperacyjna radiochemioterapia paklitaksemem i karboplatyną znacząco poprawiła przeżycie (OS i DFS) w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym u pacjentów z rakiem resekcyjnym (T2–T3, N0–1, M0) przełyku lub EGJ (n=366; 75% pacjentów z gruczolakorakiem, 23% z SCC). Mediana OS wyniosła 49 miesięcy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii (n=178) w porównaniu z 24 miesiącami w ramieniu leczenia chirurgicznego (n=188; współczynnik ryzyka [HR] 0,657; 95% CI 0,495–0,871; p=0,003). Odsetek

resekcji R0 był również wyższy w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu z ramieniem samej operacji (92% vs. 69%; $p < 0,001$). Odsetki 1-, 2-, 3- i 5-letniego OS wyniosły odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w ramieniu przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34 %, odpowiednio, w ramieniu leczenia chirurgicznego. Chociaż odsetek pCR był wyższy u pacjentów z SCC niż u pacjentów z gruczolakorakiem (49% vs. 23%; $p = 0,008$), podtyp histologiczny nie był czynnikiem prognostycznym przeżycia. Po minimalnej obserwacji wynoszącej 24 miesiące ogólna częstość nawrotów wynosiła 35% w grupie otrzymującej przedoperacyjną chemioradioterapię w porównaniu z 58% w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu.

Co ważne, radiochemioterapia przedoperacyjna nie wpłynęła negatywnie na jakość pooperacyjną życia w porównaniu z samym zabiegiem chirurgicznym u pacjentów uczestniczących w badaniu CROSS. W badaniu przedstawiającym długoterminowe wyniki badania CROSS potwierdzono, że mediana OS uległa znacznej poprawie w grupie otrzymującej przedoperacyjną chemioradioterapię. Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 84,1 miesiąca mediana OS wyniosła 48,6 miesiąca w grupie przedoperacyjnej chemioradioterapii w porównaniu z 24 miesiącami w grupie poddanej samej operacji (HR, 0,68; 95% CI, 0,53–0,88; $p = 0,003$). Mediana OS dla pacjentów z SCC wyniosła 81,6 miesiąca w grupie przedoperacyjnej radiochemioterapii i 21,1 miesiąca w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi chirurgicznemu ($P = 0,008$); u pacjentów z gruczolakorakiem mediana OS wyniosła odpowiednio 43,2 miesiąca i 27,1 miesiąca ($p = 0,038$). Wyniki tych badań potwierdziły korzyści w zakresie przeżycia po przedoperacyjnej radiochemioterapii paklitaksem i karboplatyną u chorych na resekcyjne raki przełyku lub EGJ.

Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo paklitakselu i karboplatyny jako schematu przedoperacyjnej chemioradioterapii, jak opisano w badaniu CROSS, panel NCCN zaleca również ten schemat jako preferowaną opcję ostatecznej chemioradioterapii. W retrospektywnym porównaniu, ostateczna chemioradioterapia paklitaksem i karboplatyną skutkowała lepszym OS, przeżyciem specyficznym dla choroby, kontrolą lokoregionalną i leczeniem paliatywnym u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem przełyku w porównaniu z cisplatyną i irynotekaniem. Schemat FOLFOX, jak również połączenie fluorouracylu i cisplatyny również zyskały potwierdzenie w badaniach klinicznych jako skuteczne schematy ostatecznej chemioradioterapii.

Rak odbytu i kanału odbytu

Leczenie pierwszego rzutu raka odbytu z przerzutami

W zakresie leczenia raka odbytu i kanału odbytu, autorzy najnowszych wytycznych NCCN 2023 oraz ESMO 2021 powołują się na międzynarodowe, wielośrodkowe badania II fazy InterAACT (clinicaltrials.gov NCT02051868). W tym badaniu, 91 pacjentów z wcześniej nieleczonym, nieoperacyjnym, miejscowo nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym odbytu losowo przydzielono do grupy otrzymującej karboplatynę i paklitaksel lub cisplatynę i 5-FU. Podczas gdy wskaźniki odpowiedzi były podobne dla karboplatyny i paklitakselu oraz cisplatyny i 5-FU (odpowiednio 59% i 57%), karboplatyna+paklitaksel wykazywały mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyny+5-FU (71% vs. 76% toksyczności stopnia ≥ 3 i 36% vs. 62% [$P = 0,016$] poważnych zdarzeń niepożądanych). Mediany PFS i OS wyniosły 8,1 miesiąca i 20 miesięcy dla karboplatyny z paklitaksem oraz 5,7 miesiąca i 12,3 miesiąca dla cisplatyny z 5-FU (HR dla OS 2,0; 95% CI 1,15–3,47; $p = 0,014$). Wyniki z badania InterAACT potwierdzają obserwacje z wcześniejszych badań, które wykazały, że chemioterapia z zastosowaniem schematu opartego na fluoropirymidynie i cisplatynie lub terapii opartej na platynie i paklitakselu była korzystna dla niektórych pacjentów z rakiem odbytu z przerzutami.

Rekomendacje kliniczne

Rak przełyku

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych: amerykańskie NCCN 2023, ASCO 2023 i ASCO 2020, oraz europejskie ESMO 2022 i brytyjskie NICE 2023. Wytyczne te odnoszą się do leczenia raka przełyku, bez wyszczególnienia odcinków anatomicznych i lokalizacji wyróżnionych w ramach zlecenia.

Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych, wskazują na możliwą zasadność stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii w określonych przypadkach leczenia raka przełyku. W wytycznych NCCN schemat oparty na paklitakselu w skojarzeniu z karboplatyną jest preferowany w leczeniu przedoperacyjnym oraz chemioradioterapii (CRT) ostatecznej (ang. *definitive*). Paklitaksel w skojarzeniu z karboplatyną wskazano również jako opcję spośród innych preferowanych schematów w leczeniu pierwszej linii gruczolakoraków (AC) oraz raków płaskonabłonkowych (SCC) przełyku. Według wytycznych NCCN, paklitaksel może być także stosowany samodzielnie lub z ramucyrumabem w ramach leczenia drugiej linii AC i SCC.

Natomiast autorzy wytycznych ESMO wskazują, że przedoperacyjna CRT lub przed- i okołoperacyjna chemioterapia (ChT) może być zalecana jako standard postępowania w miejscowo zaawansowanym AC przełyku

i połączenia przełykowo-żołądkowego (EGJ). W leczeniu pierwszej linii zaleca się schematy ChT oparte na związkach platyny i fluoropirymidyny jako standardowe leczenie zaawansowanego nieleczzonego SCC przełyku.

Autorzy wytycznych NICE wskazali, by rozważyć radioterapię (samodzielną lub w połączeniu z chemioterapią) u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku T1b z wysokim ryzykiem progresji nowotworu, oraz u pacjentów którzy nie kwalifikują się do usunięcia przełyku. W zaleceniach nie podano rekomendowanych schematów leczenia ChT.

W wytycznych ASCO 2023 autorzy zalecają stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu w skojarzeniu z fluoropirymidyną i platyną w grupie pacjentów z AC HER2-ujemnym przełyku lub EGJ. Z kolei w wytycznych ASCO z 2020 roku, Panel Ekspertów uznał docetaksel, oksaliplatinę, leukoworynę i fluorouracyl (FLOT) za standardowe postępowanie w chemioterapii okołoodbytniczej w gruczolakoraku przełyku. Jeśli schemat FLOT jest niedostępny lub niewykonalny, Panel sugeruje cisplatinę i fluorouracyl lub podobny schemat oparty na platynie.

Rak odbytu i kanału odbytu

Odnaleziono 3 wytyczne: polskie PTOK 2020, europejskie ESMO 2021 i amerykańskie NCCN 2023. Wszystkie spośród odnalezionych wytycznych zalecają stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu zaawansowanego raka odbytu (bez wyszczególniania lokalizacji guza). Jak podali autorzy wytycznych PTOK, paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną jest jednym z zazwyczaj stosowanych schematów w leczeniu paliatywnym, obok fluorouracylu skojarzonego z cisplatiną.

Natomiast autorzy wytycznych ESMO 2021 wskazali, że karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem należy uznać za nowy standard postępowania u chorych na zaawansowanego raka odbytu, nieleczonych wcześniej przy użyciu chemioterapii. Również wytyczne NCCN zalecają stosowanie karboplatyny z paklitakselem jako preferowany schemat w leczeniu pierwszej linii terapii systemowej, w przypadku raka kanału odbytu lub okołoodbytniczego z przerzutami. Zalecenie to jest istotną aktualizacją w stosunku do wcześniejszych rekomendacji NCCN 2022 v.2, które zalecały karboplatinę z paklitakselem równorzędnie dla innych schematów leczenia.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z oszacowaniami we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku koszt wyniósł :

- 3580,2 zł za cykl leczenia schematem karboplatyna + paklitaksel,
- 4739,92 zł lub 2369,96 zł za cykl leczenia schematem 5-FU + cisplatiną w zależności od linii leczenia.

We wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu koszt wyniósł:

- 780,84 zł (cykl 21-dniowy) lub 1928,54 zł (cykl 28-dniowy) za cykl leczenia schematem karboplatyna + paklitaksel,
- 2358,62 zł (cykl 21-dniowy) lub 2922,28 zł (cykl 28-dniowy) za cykl leczenia schematem 5-FU + cisplatiną.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji karboplatyny i paklitakselu zarówno we wskazaniu nowotwór złośliwy przełyku jak i nowotwór złośliwy raka odbytu i kanału odbytu. Odnotowane oszczędności wynikają z wyższego kosztu podania schematu 5-FU + cisplatiną, od którego schemat karboplatyna + paklitaksel przejmie udziały oraz pewnych różnic w liczbie cykli występujących pomiędzy schematami w przypadku wskazania nowotwór złośliwy przełyku. Prognozowany w I roku refundacji spadek wydatków inkrementalnych wyniósł:

Prognozowany w I roku refundacji spadek wydatków inkrementalnych wyniósł:

- 6,26 mln zł we wskazaniu nowotwór złośliwy raka przełyku;
- 1,28 mln zł (cykl 21-dniowy) lub 0,63 zł (cykl 28-dniowy) we wskazaniu nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczbą cykli, czasem leczenia i dawkowaniem uwzględnionych schematów po wprowadzeniu do refundacji w ramach wskazań off-label karboplatyny i paklitakselu.

Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Opinia ekspertów klinicznych

W procesie oceny zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o odniesienie się do zaproponowanych zmian i otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Rafała Steca – Kierownika Kliniki,

Ordynatora Oddziału Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultantów Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stec wyraził swoje poparcie dla objęcia finansowaniem substancji czynnych karboplatyna i paklitaksel wskazując, że zaproponowane zmiany są uzasadnione klinicznie „zgodnie ze standardami NCCN (...), dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka płaskonabłonkowego przelyku oraz połączenia żołądkowo-przelykowego jest standardem postępowania dla przedoperacyjnej i definitywnej chemioradioterapii, ponadto karboplatyna w porównaniu do cisplatyny nie jest nefrotoksyczna ani ototoksyczna, co pozwala na stosowanie tego leku w niewydolności nerek czy zaburzeniach słuchu”. Natomiast w przypadku raka kanału odbytu ekspert wskazał, iż „rocznie w Polsce rozpoznaje się około 300 przypadków z rozpoznaniem raka kanału odbytu (2020 rok)” a proponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie i „zgodna ze standardami NCCN (...), dwulekowy schemat chemioterapii (Paklitaksel + Karboplatyna) u chorych na raka kanału odbytu jest schematem preferowanym w pierwszej linii leczenia systemowego choroby uogólnionej”.

Ponadto, w uwagach Prof. Rafał Stec wskazał, że *Konieczne wprowadzenie chemioterapii zgodnej z aktualnymi standardami i wytycznymi Światowych Towarzystw Naukowych, tym bardziej, że w wielu ośrodkach w kraju pomimo braku finansowania ze środków publicznych karboplatyna i paklitaksel są stosowane w tych wskazaniach.*

Pozytywnie do proponowanej zmiany odniósł się również Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesław Bal sugerując iż „200 pacjentów rocznie” zostanie objęta leczeniem po wprowadzeniu zmiany w zakresie leczenia karboplatyną i paklitakselem w zaproponowanych wskazaniach, podając informacje, że wskazana liczebność stanowi „dane sumarycznie dla wszystkich umiejscowień” (po 200 dla nowotworu przelyku i kanału odbytu).

Zdaniem ekspertów zasadnym jest refundowanie karboplatyny i paklitakselu w proponowanych wskazaniach, w szerszym niż dotychczas zakresie stosowania.

9. Źródła

Badania pierwotne	
CROSS 2012	van Hagen, Pieter, et al. "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer." <i>New England Journal of Medicine</i> 366.22 (2012): 2074-2084. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1112088?articleTools=true [data dostępu: 11.05.2023 r.]
Ruppert 2010	Ruppert, Bree et al*. "Cisplatin/Irinotecan Versus Carboplatin/Paclitaxel as Definitive Chemoradiotherapy for Locoregionally Advanced Esophageal Cancer." <i>American Journal of Clinical Oncology</i> 33(4):p 346-352, August 2010. https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Abstract/2010/08000/Cisplatin_Irinotecan_Versus_Carboplatin_Paclitaxel.5.aspx [data dostępu: 11.05.2023 r.]
Zhao 2015	Zhao, Yang, et al. "Perioperative versus preoperative chemotherapy with surgery in patients with resectable squamous cell carcinoma of esophagus: a phase III randomized trial." <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 10.9 (2015): 1349-1356. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415335838?via%3Dihub [data dostępu: 11.05.2023 r.]
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
NICE 2023	NICE Guidelines "Barrett's oesophagus and stage 1 oesophageal adenocarcinoma: monitoring and management" 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/ng231/resources/barretts-oesophagus-and-stage-1-oesophageal-adenocarcinoma-monitoring-and-management-pdf-66143891094469 [data dostępu: 11.05.2023 r.]
ASCO 2017	Quon, Harry, et al. "Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35.36 (2017): 4078-4090. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.73.8633 [data dostępu: 11.05.2023 r.]
ASCO 2023	Morris, Van K., et al. "Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO Guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2022): JCO-22. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.01690 [data dostępu: 11.05.2023 r.]
ESMO 2022	Obermannová, R., et al. "Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆." <i>Annals of Oncology</i> 33.10 (2022): 992-1004. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)01850-6/fulltext [data dostępu: 11.05.2023 r.]
NCCN 2023	NCCN Guidelines "Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers" wersja 2.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf [data dostępu: 11.05.2023 r.]
PTOK 2020	Socha, Joanna, and Krzysztof Bujko. "Carcinoma of the anal canal and anal margin." <i>Oncology in Clinical Practice</i> 16.6 (2020): 331-337. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_3_Rak_kanal_u_rak_brzegu_odbytu_2020_0928.pdf [data dostępu: 11.05.2023 r.]
ESMO 2021	Rao, S., et al. "Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆." <i>Annals of Oncology</i> 32.9 (2021): 1087-1100. https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2902064-0 [data dostępu: 11.05.2023 r.]
NCCN 2023	NCCN Guidelines „Anal Carcinoma” wersja 01.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf [data dostępu: 11.05.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Carbomedac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 12.2022 r.) https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5770/characteristic [data dostępu: 28.04.2023 r.]
ChPL Carboplatin Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 25.03.2022 r.) https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic [data dostępu: 28.04.2023 r.]
ChPL Carboplatin-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego C Carboplatin-Ebewe (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 12.2022 r.) https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9027/characteristic
ChPL Carboplatin Pfizer	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/639/characteristic [data dostępu: 28.04.2023 r.]
ChPL Paclitaxel-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic [data dostępu: 28.04.2023 r.]
ChPL Paclitaxel Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 10.03.2021 r.) https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic [data dostępu: 28.04.2023 r.]

ChPL Paclitaxelum
Accord

Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord (data ostatniej aktualizacji przez URPL: 30.07.2020 r.) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24022/characteristic> [data dostępu: 28.04.2023 r.]

10. Załączniki

10.1. Zestawienie zaproponowanych zmian w załącznikach C.6. oraz C.47.

10.1.1. Carboplatinum (załącznik C.6. do obwieszczenia):

Tabela 16. Zestawienie zmian w załączniku C.6 obwieszczenia Ministra Zdrowia

Kod ICD-10		Wskazanie	
Było	Jest	Było	Jest
-	C15	-	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
-	C15.0	-	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.1	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
15.2	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
-	C15.3	-	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.4	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.5	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią.	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
-	C15.8	-	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZEŁYKU
-	C15.9	-	PRZEŁYK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE

10.1.2. Paclitaxelum (załącznik C.47. do obwieszczenia)

Tabela 17. Zestawienie zmian w załączniku C.47. obwieszczenia Ministra Zdrowia

Kod ICD-10		Wskazanie	
Było	Jest	Było	Jest
-	C15	-	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU
-	C15.0	-	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.1	C15.1	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.2	C15.2	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
-	C15.3	-	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.4	C15.4	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
C15.5	C15.5	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku skojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU
-	C15.8	-	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE PRZEŁYKU
-	C15.9	-	PRZEŁYK, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
-	C21	-	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU
-	C21.0	-	ODBYT, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE
-	C21.1	-	KANAŁ ODBYTU
-	C21.8	-	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE ODBYTNICY, ODBYTU I KANAŁU ODBYTU

10.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 18. Produkty lecznicze zawierające *carboplatinum* znajdujące się w katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases) fiol. – fiolka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, UCZ- urzędowa cena zbytu; WLF- wysokość limitu finansowania.

Tabela 19. Produkty lecznicze zawierające *paclitaxelum* znajdujące się w katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	50,44	52,96	51,03	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	67,39	70,76	70,76	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	25,38	26,65	15,31	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	135,00	141,75	141,75	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	51,03	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	76,55	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	15,31	C.47.	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	153,09	C.47.	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases) fiol. – fiolka, GTIN – Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number), opak. – opakowanie, PO – poziom odpłatności, UCZ- urzędowa cena zbytu; WLF- wysokość limitu finansowania.