



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej substancji czynnej kabazytaksel

Przeniesienie z programu lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

OT.422.0.29.2024

Data ukończenia: 8 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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).

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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Wytyczne praktyki klinicznej.....	7
4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL	10
5. Analiza wpływu na budżet	13
5.1. Aktualne wydatki	13
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	13
5.2.1. Dane wejściowe	14
5.2.2. Wyniki	16
5.2.2.1. Analiza podstawowa	16
5.2.2.2. Analiza wrażliwości	16
5.3. Ograniczenia	18
6. Podsumowanie	19
7. Źródła.....	20
8. Załączniki.....	21
8.1. Załącznik 1	21

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.06.2024
PLR2.4504.773.2024.MK.2

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących przeniesienia substancji czynnej kabazytaksel z programu lekowego:

- B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii na podstawie projektu załącznika przekazanego w załączeniu oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– 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*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.773.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej kabazytakselu z programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)”.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XX.x.

W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	CABAZITAXEL	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.07.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2024, NCCN 2024 oraz aktualizację wytycznych ESMO 2023 dotyczące leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Kabazytaksel został uwzględniony we wszystkich odnalezionych dokumentach jako opcja leczenia raka prostaty opornego na kastrację. Wytyczne PTOK, ESMO oraz NCCN wskazują kabazytaksel jako opcję leczenia dla pacjentów po wcześniejszej terapii docetaksemem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2024	<p>Rekomendacje w leczeniu raka prostaty opornego na kastrację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B] • U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid [I, A]. • Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A]. • Nie należy łączyć Rad-223 z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B]. • U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel [I, A]. • Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m²) w stosunku do standardowej (25 mg/m²) dawka kabazytakselu [II, B]. • U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować olaparyb [I, A]. • U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetaksemem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B]. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, • II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), • III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, • B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
ESMO 2023 (aktualizacja)	<p>Rekomendacje leczenia raka prostaty</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia wiązką zewnętrzną (RT) plus abirateron-prednizon (terapia deprywacji androgenów) jest zalecane u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bardzo wysokiego ryzyka M0 (zdefiniowanym przez chorobę N1 lub co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród T3-T4, PSA >40 ng/ml, wynik w skali Gleasona 8-10) [I, B; nie zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania w chorobie wysokiego ryzyka M0].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni być poddawani długotrwałej terapii deprywacji androgenów (24-36 miesięcy) plus abirateron z prednizonem (24 miesiące) [I, B]. • Inną opcją leczenia dla mężczyzn z mHSPC jest nowoczesna hormonoterapia (NHA) plus terapia deprywacji androgenów [ADT:abirateron-prednizon (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), ADT: apalutamid (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4) lub ADT: enzalutamid (ocena ESMO-MCBS v1.1: 4)], który jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu [I, A]. Obie strategie (NHA - ADT w porównaniu z terapią potrójną) nie zostały bezpośrednio porównane. • U mężczyzn z mHSPC sama terapia deprywacji androgenów powinna być stosowana tylko u mężczyzn, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III, C]. • Olaparib należy rozważyć po zastosowaniu nowych inhibitorów osi receptora androgenowego (z lub bez wcześniejszego leczenia taksanami) u pacjentów z mCRPC i zmianami BRCA1/2 [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]. • U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali nowy inhibitor osi receptora androgenowego (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel, u pacjentów uznanych za wystarczająco sprawnych, aby otrzymać te terapie, należy zastosować następujące leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 177Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem wykazującym ekspresję PSMA w pozytonowej tomografii emisyjnej-PSMA i bez zmian niewykazujących ekspresji PSMA [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4]. ○ Kabazytaksel [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> • <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i> • <i>III Badania kohortowe prospektywne</i> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i> • <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</i>
NCCN 2024	<p>Schematy leczenia M1 CRPC</p> <p><i>Progresja po wcześniejszej terapii docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron [1] • Kabazytaksel [2A] • Enzalutamid [1] <p>Przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kabazytaksel/karboplatyna [2A] • Mitoksantron do leczenia paliatywnego u pacjentów z objawami, którzy nie tolerują innych terapii [2A] • Niraparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [2A] • Olaparib/abirateron w przypadku mutacji BRCA [2A] • Pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR [2B] • Radium-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [1] • Sipuleucel-T [2A] • Talazoparib/enzalutamid w przypadku mutacji HRR [2A] <p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne wtórne leczenie hormonalne [2A] <p><i>Progresja po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu i nowej terapii hormonalnej</i></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kabazytaksel [1] • Docetaksel rechallenge [2A] <p>Przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kabazytaksel/karboplatyna [2A] • Lutetu(177Lu) wipiwotydu-tetraksetan (Lu-177-PSMA-617) w przypadku PSMA-dodatnich przerzutów [1] • Mitoksantron w leczeniu paliatywnym u pacjentów objawowych, którzy nie tolerują innych terapii [2A] • Olaparyb w przypadku mutacji HRR [1] • Pembrolizumab w przypadku MSI-H. dMMR lub TMB ≥10 mut/Mb [2A] • Radium-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [1] • Rucaparib w przypadku mutacji BRCA [2A]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Inne zalecane schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne wtórne leczenie hormonalne [2A] <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

ADT- Terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy); CRPC- oporny na kastrację rak prostaty (ang. castration-resistant prostate cancer); BRCA- gen raka piersi (ang. breast cancer gene) ; MSI-H- niestabilność mikrosatelitarna (ang. Microsatellite Instability Biomarker); dMMR - Badanie antygenów (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2); HRR- gen rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair)

4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy obowiązującego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 3. Zapisy programu lekowego (PL) B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B.56	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie do stosowania	<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: (...)</p> <p>4) kabazytaksel; (...)</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo dichlorek radu-223.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem, kabazytakselem, olaparybem i dichlorkiem radu-223.</p>	<p>W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p>	<p>Wskazania są tożsame i są zgodne z obowiązującymi charakterystykami produktów leczniczych.</p> <p>Zapis o skojarzonym stosowaniu kabazytakselu z prednizonem lub prednizolonem zawarty jest punkcie 'Dawkowanie'.</p> <p>W treści proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii nie wyszczególniono czasu od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu (w PL były to 4 tygodnie).</p>
Kryteria kwalifikacji	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC) albo mCRPC przed podaniem docetakselu); albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu-223; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</p>	<p>J.w.</p>	<p>Brak uwag. Leczenie będzie stosowane u pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p>

	<p>z przerzutami kabazytaksalem (leczonych wcześniej docetakselem)</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.</p>		
<p>Kryteria wyłączenia</p>	<p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii</p> <p>lub</p> <p>b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</p>	<p>Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</p>	<p>Brak uwag. Leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>

	<p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), kabazytakselom, olaparybem, dichlorkiem radu-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>		
Dawkowanie	<p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować równocześnie z docetakselem (za wyjątkiem darolutamidu w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17. (...)</p> <p>5) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie.</p>	Brak informacji.	<p>Dawkowanie w PL jest zgodne z ChPL, które również opisuje zalecaną premedykację przytoczoną za ChPL w PL.</p> <p>W treści proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii nie wyszczególniono czasu od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu (w PL były to 4 tygodnie).</p>

5. Analiza wpływu na budżet

5.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.56 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.56 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023)

Świadczenie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
03.0000.356.02 – leczenie raka gruczołu krokowego										
5.08.07.0000001	130 860	150 363	185 049	243 731	393 985	377 860	354 965	337 768	395 941	812 499
5.08.07.0000003	131 904	247 932	338 256	484 099	521 024	566 470	871 152	1 132 595	1 715 495	4 582 291
5.08.07.0000004	195 238	375 645	465 291	658 754	1 107 346	1 586 378	1 999 881	2 485 028	3 541 757	4 809 330
5.08.07.0000021	---	---	---	---	264 228	471 120	455 700	409 080	573 966	496 513
5.08.08.0000063	384 379	746 144	818 211	1 343 852	2 230 254	3 096 916	4 173 404	5 283 850	7 746 586	11 156 713
03.0001.356.02 – leki w programie lekowym – leczenie raka gruczołu krokowego										
5.08.09.0000083	16 155 656	29 178 304	35 191 821	49 226 256	60 365 236	63 868 142	51 841 383	50 195 241	42 537 635	2 886 996
5.08.09.0000131	---	---	---	46 603	20 799 834	48 628 196	130 386 694	184 879 596	241 173 382	293 495 123
5.08.09.0000134	---	---	---	1	3 087 200	5 870 632	6 217 169	6 199 645	6 374 157	4 674 663
5.08.09.0000201	---	---	---	---	---	---	---	---	---	3 491 097
5.08.09.0000219	---	---	---	---	---	---	---	---	4 427 041	19 514 238
5.08.09.0000221	---	---	---	---	---	---	---	---	2 036 206	8 284 327
5.08.09.0000264	---	---	---	---	---	---	---	---	---	9 050 417

5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających kabazytaksel

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której kabazytaksel refundowany jest w ramach programu lekowego B.56. Scenariusz nowy zakłada refundację kabazytakselu w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

5.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych kabazytaksalem w ramach programu lekowego B.56 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000264) w latach 2014-2023. Refundację kabazytakselu rozpoczęto w 2023 roku, z związku z czym nie dostępna była ilość danych wystarczająca do przeprowadzenia ekstrapolacji. Założono, że populacja leczona w 2023 utrzyma się. W analizie wrażliwości testowano roczny wzrost/spadek wielkości populacji o 10%.

Tabela 5. Populacja uwzględniona w analizie

Liczba pacjentów leczonych kabazytaksalem w PL B.56.	Predykcja (zakres)		
	2023	2024	2025
732	732 (658 - 805)	732 (592 - 885)	

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt kabazytakselu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.56 w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.56 w latach 2023. W obliczeniach nie uwzględniono kosztu prednizonu/prednizolonu ze względu na pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tabela 6. Koszty leku uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Cena	58,2 zł/1mg
Dawkowanie	194,21 mg/rok

Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjny m związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowy m związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważony odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.56 w 2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważony odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.56 w 2023.

Tabela 7. Ilość hospitalizacji uwzględniona w analizie

Świadczenie	Mediana
5.08.07.0000004	0,09
5.08.07.0000003	3,60
5.08.07.0000001	0,59

Tabela 8. Koszty podania uwzględnione w analizie

Świadczenie	Koszt
Istniejący	
5.08.07.0000004	108,16
5.08.07.0000003	486,72
5.08.07.0000001	486,72
Nowy	
5.08.05.0000175	390,00
5.08.05.0000171	557,00
5.08.05.0000173	181,00

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000063 – Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego – ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.56 w latach 2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii – raz na dwa miesiące.

Tabela 9. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Istniejący	
5.08.08.0000063	0,26 n/rok
Nowy	
5.08.05.0000008	2 n/rok

Tabela 10. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Świadczenie	Koszt
Istniejący	
5.08.08.0000063	2 758,00
Nowy	
5.08.05.0000008	270,40

5.2.2. Wyniki

5.2.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 11. Wielkość populacji docelowej

Rok	Populacja (min – max)
2024	732 (658 – 805)
2025	732 (592 – 885)

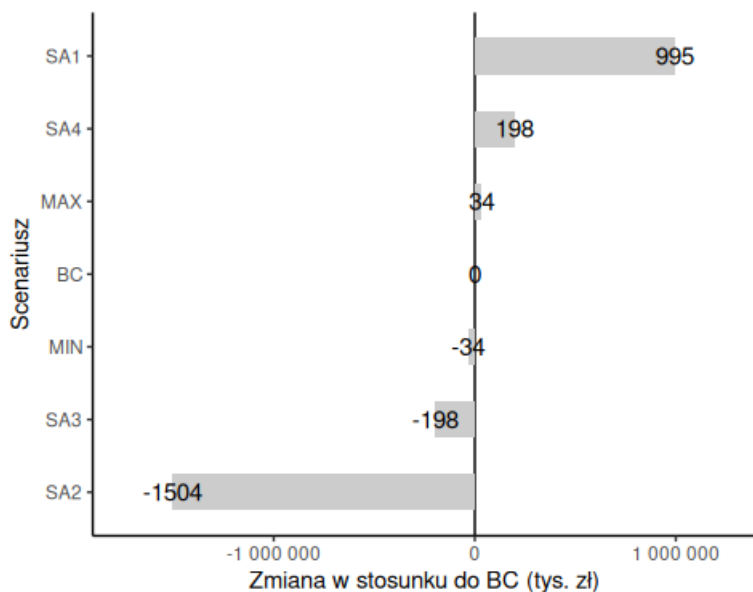
Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	2024	2025
Istniejący		
Koszty leczenia	8 273 324	8 273 324
Koszty podania	1 497 825	1 497 825
Koszty diagnostyki	514 808	514 808
Koszty całkowite	10 285 957	10 285 957
Nowy		
Koszty leczenia	8 273 324	8 273 324
Koszty podania	1 278 279	1 278 279
Koszty diagnostyki	395 866	395 866
Koszty całkowite	9 947 468	9 947 468
Inkrementalne		
Koszty leczenia	0	0
Koszty podania	-219 546	-219 546
Koszty diagnostyki	-118 943	-118 943
Koszty całkowite	-338 489	-338 489

5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 13. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MAX	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MIN	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
SA2	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące



Rysunek 1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 14. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty diagnostyki [zł]	Koszty całkowite [zł]
MAX						
Istniejący	2024	805	9 100 656	1 647 607	566 289	11 314 552
Istniejący	2025	886	10 010 722	1 812 368	622 918	12 446 007
Nowy	2024	805	9 100 656	1 406 106	435 452	10 942 215
Nowy	2025	886	10 010 722	1 546 717	478 997	12 036 436
Inkrementalne	2024	0	0	-241 501	-130 837	-372 338
Inkrementalne	2025	0	0	-265 651	-143 921	-409 571
MIN						
Istniejący	2024	659	7 445 991	1 348 042	463 327	9 257 361
Istniejący	2025	593	6 701 392	1 213 238	416 995	8 331 625
Nowy	2024	659	7 445 991	1 150 451	356 279	8 952 721
Nowy	2025	593	6 701 392	1 035 406	320 651	8 057 449
Inkrementalne	2024	0	0	-197 591	-107 048	-304 640
Inkrementalne	2025	0	0	-177 832	-96 344	-274 176
SA1						
Istniejący	2024	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Istniejący	2025	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Nowy	2024	805	9 100 656	1 406 106	435 452	10 942 215
Nowy	2025	805	9 100 656	1 406 106	435 452	10 942 215
Inkrementalne	2024	73	827 332	-91 718	-79 356	656 258
Inkrementalne	2025	73	827 332	-91 718	-79 356	656 258
SA2						
Istniejący	2024	732	8 273 324	1 497 825	2 018 856	11 790 004
Istniejący	2025	732	8 273 324	1 497 825	2 018 856	11 790 004
Nowy	2024	732	8 273 324	1 278 279	395 866	9 947 468

Nowy	2025	732	8 273 324	1 278 279	395 866	9 947 468
Inkrementalne	2024	0	0	-219 546	-1 622 990	-1 842 536
Inkrementalne	2025	0	0	-219 546	-1 622 990	-1 842 536
SA3						
Istniejący	2024	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Istniejący	2025	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Nowy	2024	732	8 273 324	1 278 279	197 933	9 749 535
Nowy	2025	732	8 273 324	1 278 279	197 933	9 749 535
Inkrementalne	2024	0	0	-219 546	-316 875	-536 421
Inkrementalne	2025	0	0	-219 546	-316 875	-536 421
SA4						
Istniejący	2024	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Istniejący	2025	732	8 273 324	1 497 825	514 808	10 285 957
Nowy	2024	732	8 273 324	1 278 279	593 798	10 145 401
Nowy	2025	732	8 273 324	1 278 279	593 798	10 145 401
Inkrementalne	2024	0	0	-219 546	78 990	-140 556
Inkrementalne	2025	0	0	-219 546	78 990	-140 556

5.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Dostępne były dane dot. refundacji kabazytakselu w PL B.56 wyłącznie za 2023 rok, w związku z czym przyjęto założenie że populacja utrzyma się w kolejnych latach horyzontu. W ramach analizy wrażliwości testowano wzrost wielkości populacji o 10% rocznie (MAX) oraz spadek wielkości populacji o 10% rocznie (MIN).
- Eksperti kliniczni, konsultowani przez Ministerstwo Zdrowia nie byli zgodni co do wpływu przeniesienia kabazytakselu z programu lekowego do katalogu leków refundowanych chemioterapii na zmianę wielkości populacji docelowej. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej liczba chorych nie ulegnie zwiększeniu, podczas gdy w opinii drugiego eksperta populacja może zwiększyć się znacznie więcej niż 10% - tj. przynajmniej kilkadziesiąt procent, wskazując jako główny czynnik fakt, że nie wszystkie ośrodki mają zakontraktowany program. W ramach analizy wrażliwości testowano wzrost wielkości populacji związany z przeniesieniem terapii do katalogu chemioterapii o 10% (SA1).
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.56 w 2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

6. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.773.2024.MK.2 z dnia 24.06.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej kabazytakselu z programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)”.

Wytyczne praktyki klinicznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2024, NCCN 2024 oraz aktualizację wytycznych ESMO 2023 dotyczące leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Kabazytaksel został uwzględniony we wszystkich odnalezionych dokumentach jako opcja leczenia raka prostaty opornego na kastrację. Wytyczne PTOK, ESMO oraz NCCN wskazują kabazytaksel jako opcję leczenia dla pacjentów po wcześniejszej terapii docetakselem.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji leczonej kabazytakselem wyniesie 732 (zakres: 658 do 805) pacjentów w pierwszym oraz 732 (zakres: 592 do 885) pacjentów w drugim roku.

W wariancie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie 9,947 mln złotych rocznie. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o 338 tys. złotych rocznie. Spadek wydatków inkrementalnych wynika ze niższych kosztów podania i diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym scenariuszu analizy wrażliwości, w którym testowano wzrost populacji (o 10%) wynikający z zaproponowanych zmian. Największy wpływ na wyniki miały alternatywne założenia dotyczące kosztów monitorowania terapii w scenariuszu istniejącym.

7. Źródła

Pozostałe publikacje

ChPL Cabazitaxel EVER Pharma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42173/characteristic (data dostępu 07.08.2024 r.)
ChPL Eleber	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eleber https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/43308/characteristic (data dostępu 07.08.2024 r.)
PTOK 2024	Wysocki P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Tom 10, Nr 1 (2024).
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. May 17, 2024
ESMO 2023	Fizazi K. et al. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, March 21, 2023; https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015

8. Załączniki

8.1. Załącznik 1

Tabela 15. Technologie medyczne zawierające substancję czynną kabazytaksel refundowane¹ w ramach programu lekowego B.56

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1274.0, Kabazytaksel					
Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4,5 ml	05909991452742	5443,20	5769,79	2594,69
Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991452728	6048,00	6410,88	2882,99
Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 6 ml	05909991452735	7257,60	7693,06	3459,59
Eleber, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol. 1,5 ml + 1 fiol. 4,5 ml rozp.	08594739254732	3263,76	3459,59	3459,59

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>