



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Paklitaxel

**w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów
ICD10: C15.1, C15.2, C15.4, C15.5, C60, C60.0, C60.1,
C60.2, C60.8, C60.9**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną paklitaxel we wskazaniach innych niż określone w ChPL:

- miejscowo zaawansowany i uogólniony rak prąca,
- zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej,
- zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej

Nr: OT.434.33.2017

Data ukończenia: 20 października, 2017

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (overall survival)
PFS	Przeżycie bez progresji (progression-free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Zrandomizowane badanie kontrolowane (randomized control trial)
RFS	Przeżycie bez nawrotu (recurrence-free survival)
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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Podsumowanie	5
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
4.2. Oceniana technologia medyczna	14
4.2.1. Opis technologii medycznych	14
4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie	16
4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
4.3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
4.3.3. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
4.3.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	18
4.3.5. Opis wybranych technologii alternatywnych	19
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	20
5.1. Opis metodyki.....	20
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	20
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	21
5.3. Wyniki.....	22
5.3.1. Przeglądy systematyczne	22
5.3.2. Badania pierwotne	22
5.3.2.1. Analiza skuteczności.....	22
5.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa.....	23
5.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
6. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	25
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
6.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	25
7. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	27
8. Piśmiennictwo	28
9. Załączniki.....	29
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
9.2. Diagram selekcji badań	33
9.3. Produkty lecznicze finansowane w ramach chemioterapii we wskazaniach zgodnych ze zleceniem wg kodów ICD-10.....	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

16-10-2017, BP.0710.13.2017.LA, adnotacja Prezesa AOTMiT ws przygotowania materiałów analitycznych w ramach cyklicznej oceny off-label.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Paclitaxelum we wskazaniach innych niż określone w ChPL: miejscowo zaawansowany i uogólniony rak piersi (kody ICD:10 C60, C60.0, C60.1, C60.2, C60.8, C60.9), zaawansowany miejscowo rak przetyku o umiejscowieniu w części piersiowej (kody ICD-10: C15.1, C15.4) oraz zaawansowany miejscowo rak przetyku o lokalizacji brzusznej (kody ICD-10: C15.2, C15.5).

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny): Ministerstwo Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

- FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA,
- EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA,
- ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA,
- ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną paklitaksel we wskazaniu: miejscowo zaawansowany i uogólniony rak płuca, zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej.

Problem zdrowotny

Rak przełyku

Rozwój raka przełyku jest wielostopniowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Cały proces karcynogenezy jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania oraz apoptozy komórkowej (w tym zaburzeniami funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny). Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych.

Wg danych z NFZ maksymalna populacja chorych z rozpoznaniem rak przełyku w 2017 roku wynosiła 3697 pacjentów.

Rak płuca

Rak płuca jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. Zazwyczaj rak płuca jest nowotworem pierwotnym, rzadziej jest on przerzutem z innego nowotworu. Najczęściej występuje po 60. roku życia, chociaż opisano liczne przypadki chorych w znacznie młodszym wieku. Większość nieleczonych mężczyzn umiera w okresie 2 lat.

Wg danych z NFZ maksymalna populacja chorych z rozpoznaniem rak płuca w 2017 roku wynosiła 1720 pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie alternatywne wg obowiązującego Obwieszczenia MZ tj. substancje posiadające te same refundowane wskazania co rozpatrywany paklitaksel:

- dla wskazania „rak przełyku”: bleomycini sulphas, carboplatinum, cisplatinum, doxorubicinum, epirubicini hydrochloridum, fluorouracilum, lanreotidum, mitomycinum oraz vinblastini sulfas,
- dla wskazania „rak płuca”: bleomycini sulphas, cisplatinum, cyclophosphamidum, etoposidum, fluorouracilum, methotrexatum oraz vincristini sulfas

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego badań RCT z metaanalizą dotyczącego wskazania „rak przełyku” Huang 2015 włączono łącznie 10 badań, w tym 2 dotyczące ocenianej interwencji, tj. badanie Lv 2010 oraz Hagen 2012. Metaanaliza sieciowa wykazała poprawę przeżycia całkowitego w grupach stosujących chemioterapię neoadjuwantowa przy użyciu schematu paklitaksel + platyna w porównaniu do pacjentów, u których wykonano wyłącznie zabieg operacyjny: HR = 0,63 [95%CI:0,50-0,80], TP-neoCRT vs operacja (cała populacja, 2 badania) oraz HR = 0,50 [95%CI:0,36-0,71], TP-neoCRT vs operacja (rak płaskonabłonkowy, 2 badania). Ponadto na podstawie wyników metaanalizy można stwierdzić, że chemioterapia neoadjuwantowa przy użyciu schematu paklitaksel + platyna wydaje się być lepszym leczeniem niż platyna + 5-FU dla lokoregionalnego raka przełyku, w tym w szczególności dla raka płaskonabłonkowego.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną we wskazaniu „rak płuca”.

Skuteczność praktyczna

W badaniu dotyczącym wskazania „rak płuca” Dickstein 2016 odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego w stadium pN0-N1 wynosił 67,2% [95%CI; 46,8-96,3], w stadium pN2 wynosił 37% [95%CI; 13,8-99,8], w stadium pN3 wynosił 26,5% [95%CI; 13,1-53,6]. Natomiast odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu w stadium pN0-N1 wynosił 62,1% [95%CI; 41,9-92,0], w stadium pN2 wynosił 41,7% [95%CI; 18,5-94,0], w stadium pN3 wynosił 20,9% [95%CI; 9,6-45,5].

W badaniu dotyczącym wskazania „rak przełyku” Noronha 2016 mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosi 19 miesięcy [95%CI;15,4-22,6], a mediana przeżycia bez progresji (PFS) wynosi 11 miesięcy [95%CI; 8-13,9]. Natomiast w badaniu Chen 2017 (również dotyczącym raka przełyku) mediana przeżycia całkowitego (OS)

wynosi 31 miesięcy. Odsetek przeżycia całkowitego po 1 roku, 2 latach i 3 latach wynosi odpowiednio 77,7%, 55,2%, 47,4%. Mediana przeżycia bez progresji (PFS) wynosi 19,93 miesiąca. Odsetek przeżycia bez progresji po 1 roku, 2 latach i 3 latach wnoszą odpowiednio 57,8%, 45,2%, 39,1%.

Bezpieczeństwo

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących we włączonych badaniach we wskazaniu rak przełyku i rak płuca w stopniu 3 lub 4 lub 5 należą: limfocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hiponatremia, przetoka tchawiczo przełykowa, gorączka neutropeniczna, infekcje, krwotok górnego odcinka przewodu pokarmowego, dysfagia, ból gardła, anemia, wysięk opłucnowy, gruźlica płuc, infekcje grzybiczne, zapalenie płuc.

Natomiast do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w ChPL Paclitaxel Accord należą: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca i wysypka), neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni. Jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100 < 1/10$) wymienione zostały: bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na fakt, iż do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie stosownych kalkulacji na potrzeby oszacowania skutków finansowych odstąpiono od próby jej oszacowania.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w ramach tzw. cyklicznej oceny off-label dla leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami, dla których w listopadzie 2017 r. wygasną opinie Rady Przejrzystości.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31 n pkt 5 Ustawy o świadczeniach oraz adnotacja Prezesa AOTMiT ws przygotowania materiałów analitycznych w ramach cyklicznej oceny off-label (pismo z 16-10-2017 r, BP.0710.13.2017.LA)

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej:

- C15.1 piersiowa część przełyku,
- C15.4 środkowa trzecia części przełyku,

Zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej:

- C15.2 brzuszna część przełyku,
- C15.5 dolna trzecia część przełyku,

Miejscowo zaawansowany i uogólniony rak przełyku:

- C60 nowotwór złośliwy przełyku,
- C60.0 napletek,
- C60.1 żołądź przełyku,
- C60.2 trzon przełyku,
- C60.8 zmiana przekraczająca granicę jednego umiejscowienia w obrębie przełyku,
- C60.9 przełyku, umiejscowienie nieokreślone

Rak przełyku

Rozwój raka przełyku jest wielostopniowy. Pierwszym stadium jest wystąpienie hiperplazji komórek nabłonka, następnie dysplazji aż do wczesnego raka. Cały proces karcynogenezy jest spowodowany zaburzeniami kontroli proliferacji i różnicowania oraz apoptozy komórkowej (w tym zaburzeniami funkcji białek kodowanych przez geny supresorowe i onkogeny). Wczesne stadia raka przełyku przebiegają bezobjawowo i najczęściej są przypadkowo wykrywane w trakcie badań endoskopowych.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Epidemiologia

W Polsce rejestruje się rocznie ~1400 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok). Częściej chorują mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. rż. Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego, który wciąż stanowi większość przypadków nowotworów złośliwych przełyku, w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

Źródło: [Szczeklik, 2016]

Tabela 1. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe C15 w Polsce w latach 2000-2011

ROK	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zgonów Mężczyźni	1007	1010	1055	1030	1066	1013	992	996	895	1025	929	1012
Liczba zgonów Kobiety	256	241	234	270	299	248	232	257	243	250	243	261
Liczba zgonów Razem	1263	1251	1289	1300	1365	1261	1224	1253	1138	1275	1172	1273

Źródło: [Raport AOTM-BP-431-22-2014, 2014]

Etiopatogeneza

Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Uważa się, że łącznie odpowiadają za 90% zachorowań. Rak płaskonabłonkowy częściej występuje również u osób wcześniej leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi lub płuca, po przebytych oparzeniach przełyku, ze współistniejącą achalazją przełyku, zespole Plummer-Vinson, a także genetycznie uwarunkowaną hiperkeratozą dłoni i stóp (tylosis).

Głównymi czynnikami ryzyka występowania gruczolakoraka dolnej części przełyku są choroba reflowowa i zmiana określana mianem przełyku Barretta, a także otyłość oraz palenie tytoniu. Nie zaobserwowano związku zachorowania na ten nowotwór ze spożywaniem alkoholu.

Obraz kliniczny

Do najczęstszych objawów zaliczamy: dysfagia, spadek masy ciała, odynofagia, duszność, kaszel, chrypka, ból zamostkowy.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruczolakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczolowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Raki neuroendokrynne (w tym rak drobnokomórkowy), mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki w przełyku występują bardzo rzadko.

Badania pomocnicze:

- badanie radiologiczne po podaniu środka cieniującego
- endoskopia (podstawowa metoda diagnostyczna)
- TK klatki piersiowej i jamy brzusznej
- Endosonografia EUS
- Markery nowotworowe – mała czułość i swoistość

Leczenie

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Skojarzone leczenie operacyjne z chemioterapią i radioterapią stosuje się u pacjentów z uleczalną chorobą podstawową bez dodatkowych obciążeń. Chorzy w gorszym stanie ogólnym kwalifikowani są do izolowanej resekcji przełyku, związanej z dużą śmiertelnością.

Leczenie radykalne ma zastosowanie u chorych z rakiem bez przerzutów. Stosuje się różne metody radykalnej resekcji raka: od ablacji błony śluzowej we wczesnym stadium raka do resekcji przełyku. Inną standardową metodą leczenia jest radiochemioterapia neoadjuwantowa, stosowana przed operacją, lub sama radiochemioterapia u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Stosuje się 5-fluorouracyl i cisplatynę oraz napromienianie. Operację przeprowadza się 4-8 tygodni po leczeniu neoadjuwantowym. Wybór metody zależy od zaawansowania choroby:

- 1) T1 N0 M0 - wstępna operacja lub wstępna chemioradioterapia
- 2) T4 N1 M0 - nowotwór nieoperacyjny, wstępna chemioradioterapia
- 3) T2/3 N0/1 M0/1a
 - a) wstępna operacja + terapia adjuwantowa
 - b) wstępna chemioradioterapia
 - c) chemioradioterapia neoadjuwantowa z późniejszą operacją.

Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym jest skuteczne i powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii.

U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (< 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i doświadczenia oraz preferencji chirurga.

Rak przełyku ma złe rokowania — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10%.

Leczenie chirurgiczne

Guzy naciekające warstwę podśluzową (T1b) i głębsze warstwy powinny być leczone chirurgicznie. W terapii raków śródśluzówkowych (T1a) można zastosować endoskopową resekcję śluzówki (EMR, endoscopic mucosal resection) z ablacją lub leczenie operacyjne (w wyspecjalizowanych ośrodkach). Guzy T1–T3 (nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) są resekcyjne.

Wyłączna radioterapia

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy.

Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby.

Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan ogólny chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpienia) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku.

Przewagą RTH nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu.

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

W raku gruczołowym dolnej części przełyku pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Alternatywnym postępowaniem jest okołooperacyjna CTH zawierająca cisplatynę i fluorouracyl (FU) ± epirubicynę.

Chemioradioterapia neoadiuwantowa

Chemioradioterapia neoadiuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana — 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składa się z karboplatyny (2 X AUC) i paklitakselu (50 mg/m²) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 dni w tygodniu). Ryzyko zgonu pooperacyjnego wynosi 4%.

Chemioradioterapia radykalna

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków

okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinny).

U wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRTH, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5–10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy.

Metaanaliza 10 badań porównujących przedoperacyjną CRTH z leczeniem wyłącznie chirurgicznym wskazuje na poprawę przeżyć 2-letnich o 13%. Alternatywą u chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego jest zastosowanie okołooperacyjnej CTH [schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) lub skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem].

Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRTH bądź operacja poprzedzona CRTH lub CTH (rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego).

W nowotworach z cechami cT2–T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRTH oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, KT) i EUS.

W raku płaskonabłonkowym, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź, proponowana jest tylko obserwacja, ponieważ leczenie chirurgiczne zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jeżeli natomiast nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (lub jedynie odpowiedź częściową), wskazane jest ratujące leczenie chirurgiczne.

W gruczolakoraku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie.

Chemioterapia okołooperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium za-awansowania miejscowego jest CTH okołooperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z FU w 5-dniowym wlewie. Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu.

Chemioterapia paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.

Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną, ± antracykliną lub docetakselem. U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia 1. linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną.

W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku — najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania.

Źródło: [PTOK, 2013]

Rak prącia

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. Zazwyczaj rak prącia jest nowotworem pierwotnym, rzadziej jest on przerzutem z innego nowotworu.

Epidemiologia

Rak prącia jest nowotworem rzadko rozpoznawanym. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 208 nowych zachorowań, a z powodu raka prącia zmarło 90 mężczyzn. Nowotwór ten najczęściej występuje po 60. roku życia, chociaż opisano liczne przypadki chorych w znacznie młodszym wieku. Większość nieleczonych mężczyzn umiera w okresie 2 lat.

Etiopatogeneza

Zachorowanie na raka płaskonabłonkowego raka prącia często jest związane z zakażeniami wirusowymi (głównie HPV-16 lub HIV), niktynizmem, dużą liczbą partnerek seksualnych. Większość przypadków raka prącia to rak płaskonabłonkowy (najczęściej wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadziej występuje rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia.

Ponad 95% nowotworów prącia stanowi rak płaskonabłonkowy (głównie wysoko dojrzały rogowaciejący). Rzadko występują rak podstawnokomórkowy lub czerniak skóry prącia. Stanami znacznie zwiększonego ryzyka zachorowania są przede wszystkim rogowacenie czerwone (erythroplasia Queyrat) i choroba Bowena, a w mniejszym stopniu grudkowatość bowenoidalna (Bowenoid papulosis) i balanitis xerotica obliterans. Rak prącia jest zlokalizowany u 48% chorych na żołędzi, u 21% na napletku, u 15% jednocześnie na żołędzi, napletku i w rowku zażołądym, a u powyżej 2% mężczyzn na trzonie prącia.

Diagnostyka

Rak prącia w początkowym okresie nie powoduje żadnych dolegliwości. Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza, gdy wystąpią objawy miejscowe (pieczenie w cewce, trudności w oddawaniu moczu lub okresowe krwawienie z rozpadającego się guza). Charakterystyczne dla raka prącia jest stopniowe zajmowanie poszczególnych stacji węzłów chłonnych (pachwinowe powierzchowne i głębokie, położone w miednicy, otaczające naczynia biodrowe, żyłę główną dolną i aortę). Przerzuty odległe (do płuc, wątroby, kości, mózgu) występują rzadko.

Wszystkich chorych z podejrzeniem raka prącia powinno się poddać szczegółowym badaniom. W badaniu przedmiotowym należy dokładnie ocenić zmianę pierwotną (średnica, umiejscowienie, liczba guzów, naciekanie ciał jamistych/ciała gąbczastego, stosunek do narządów sąsiednich) oraz ujście zewnętrzne cewki. Istotne jest również badanie przedmiotowe węzłów chłonnych pachwinowych — wyczuwa się je u około 60% chorych na raka prącia. W grupie tej u 17–45% mężczyzn w usuniętych węzłach chłonnych stwierdza się komórki nowotworowe, u pozostałych przyczyną powiększenia węzłów chłonnych jest stan zapalny. U około 20% mężczyzn, u których w badaniu przedmiotowym nie wyczuwa się powiększonych węzłów okolicy pachwinowej, badanie mikroskopowe ujawnia obecność komórek nowotworowych (mikroprzerzuty).

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (BAC, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym. W badaniu przedmiotowym należy dokładnie ocenić zmianę pierwotną oraz ujście zewnętrzne cewki. Istotne jest badanie przedmiotowe węzłów chłonnych pachwinowych.

Do badań dodatkowych wykonywanych u chorych na raka prącia należą:

- MR/KT (miednicy, jamy brzusznej);
- USG (węzłów pachwinowych);
- RTG klatki piersiowej;
- biopsja węzła wartowniczego;
- BAC pod kontrolą USG (FNAB).

Leczenie

Warunkiem rozpoczęcia leczenia chorych na raka prącia jest potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytologicznym (biopsja cienkoigłowa, wymaz szczoteczkowy) lub histologicznym.

Chirurgiczne usunięcie zmian nowotworowych jest podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia. Polega ono na usunięciu guza pierwotnego i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych.

Czynnikami decydującymi o rokowaniu są: stopień zaawansowania patologicznego (w tym obecność i liczba przerzutów w węzłach chłonnych), przekraczanie torebki węzła przez przerzut, stopień złośliwości histologicznej guza, obecność czopów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych i krwionośnych.

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (Tabela 2) proponuje się następujące postępowanie:

—Tis, Ta, T1a — laseroterapia; wycięcie miejscowe z doraźną oceną radykalności zabiegu; częściowa lub całkowita resekcja żołądki, zależnie od lokalizacji i rozmiaru guza; brachyterapia; częściowa amputacja prącia (gdy chory nie akceptuje regularnych i częstych kontroli);

—T1b — wycięcie żołądki bez amputacji lub z amputacją szczytu ciał jamistych i rekonstrukcją;

—T2 — częściowa lub całkowita amputacja prącia (po częściowej amputacji pozostawiona proksymalna część prącia powinna być na tyle długa, aby chory mógł swobodnie oddawać mocz nie mocząc moszny);

—T3 — całkowita amputacja prącia z wyłonieniem cewki na krocze;

—T4 — u wybranych chorych CTH neoadjuwantowa i w razie odpowiedzi całkowita lub częściowa amputacja prącia; RTH z pól zewnętrznych.

Gdy węzły chłonne są powiększone — wykonuje się badanie cytologiczne — jeśli wynik potwierdzi obecność przerzutów, wykonuje się limfadenektomię pachwinową; gdy badanie mikroskopowe ujawni przerzuty w co najmniej 2 węzłach lub obecność komórek nowotworowych poza torebką węzła, wskazane jest jednoczasowe lub odroczone usunięcie węzłów chłonnych miednicy; jeśli przerzuty węzłowe są nieruchome, wskazane jest zastosowanie neoadjuwantowej CTH, a u chorych pN2–3 wskazana jest adjuwantowa CTH.

Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna TNM raka prącia

TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>)
Ta	Nieinwazyjny rak brodawkowy (<i>carcinoma verrucosum</i>)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T1a	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, bez naciekania naczyń limfatycznych, stopień złośliwości guza ocenia się na G1 lub G2
T1b	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem, nacieka naczynia limfatyczne lub stopień złośliwości guza ocenia się na G3 lub G4
T2	Guz nacieka ciało gąbczaste lub jamiste
T3	Guz nacieka cewkę moczową
T4	Guz nacieka struktury sąsiednie
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Wyczuwalny palpacyjnie, ruchomy węzeł chłonny pachwinowy po jednej stronie
N2	Wyczuwalne palpacyjnie, ruchome mnogie lub obustronne węzły chłonne pachwinowe
N3	Nieruchomy węzeł chłonny pachwinowy albo powiększone węzły chłonne miednicy po jednej lub obu stronach
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne są przerzuty odległe

Radioterapia

U niektórych chorych wykorzystuje się radioterapię (RTH) zamiast chirurgii. Adjuwantowa RTH może poprawić wyniki leczenia miejscowego kosztem większej toksyczności i późnych powikłań.

Chemioterapia

Terapia uzupełniająca chemioterapeutykami (CTH) po usunięciu przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych z zastosowaniem winkrystyny, bleomycyny i metotreksatu (schemat VBM). Zastosowanie CTH uzupełniającej (zawierającej cisplatynę, fluorouracyl i paklitaksel) pozwoliło uzyskać jeszcze lepsze efekty kliniczne przy mniejszej toksyczności.

U około 30–70% chorych na nieoperacyjnego raka prącia z zajęciem węzłów chłonnych obserwuje się obiektywne odpowiedzi na CTH neoadjuwantową opartą na cisplatynie. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie ustalić optymalnego schematu oraz czasu stosowania CTH neoadjuwantowej, ale zaleca się stosowanie schematów skojarzonych zawierających aktywne leki (cisplatyna, bleomycyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaksel).

Nie zdefiniowano optymalnego schematu leczenia paliatywnego pierwszej linii chorych na uogólnionego raka prącia. Decyzja dotycząca wyboru terapii powinna uwzględniać zarówno stan sprawności chorego, zaawansowanie procesu nowotworowego, jak i nasilenie objawów choroby. Stosowanie cisplatyny, metotreksatu lub bleomycyny w monoterapii — przy stosunkowo niewielkiej toksyczności — pozwalało na osiągnięcie stabilizacji choroby u części chorych, a w niektórych przypadkach możliwe było uzyskanie obiektywnych odpowiedzi klinicznych.

Schematy CTH stosowane u chorych na raka pęca przedstawiono w tabeli 2. Zaleca się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy w okresie pierwszych 2 lat po leczeniu, a później co 6 miesięcy — należy uwzględnić kategorię ryzyka nawrotu. W przypadku nawrotu miejscowego stosuje się chirurgię ratunkową, RTH lub CTH (neoadiuwantową bądź paliatywną).

Tabela 3. Schematy chemioterapii raka pęca

1. Bleomycyna 15–30 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> co 7 dni	
2. Metotreksat 30 mg/m ² <i>i.v.</i> co 7 dni	
3. co 21 dni:	
Cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> (1 h)	Dzień 1.
Metotreksat 25 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1., 8.
Bleomycyna 10 mg/m ² <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i>	Dzień 1., 8.
4. co 28 dni:	
Cisplatyna 100 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1.
Fluorouracyl 1000 mg/m ² <i>i.v.</i>	Dzień 1.–4.
5. co 3 tygodnie:	
Paklitaksel 120 mg/m ²	Dzień 1.
Cisplatyna 50 mg/m ²	Dzień 1. i 2.
Fluorouracyl 1000 mg/m ²	Dzień 2.–5.

Źródło: [PTOK, 2013]

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Opis technologii medycznych

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną paklitaksel. Obecnie na rynku znajduje się 18 produktów leczniczych, które zawierają paklitaksel i są finansowane ze środków publicznych, w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziom odpłatności - bezpłatny.

Tabela 4. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Refundowane opakowania	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 100 ml, EAN 5909990874446, • Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 16,7 ml, EAN 5909990874361, • Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 25 ml, EAN 5909990874385, • Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 5 ml, EAN 5909990874347, • Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 50 ml, EAN 5909990874408, • Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg – 1 fiol. po 16,7 ml, EAN 5909990018390, • Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg – 1 fiol. po 25 ml, EAN 5909990018406, • Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg – 1 fiol. po 5 ml, EAN 5909990018383, • Paclitaxel-Ebewe. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg – 1 fiol. po 50 ml, EAN 5909990018420, • Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. a 16,7 ml, EAN 5909990840274, • Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. a 5 ml, EAN 5909990840267, • Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990840281, • Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 100 ml, EAN 5909991037093, • Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 25 ml, EAN 5909991037086, • Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 16,7 ml, EAN 5909990976027, • Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 43,33 ml, EAN 5909990976034, • Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 5 ml, EAN 5909990976010, • Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml – 1 fiol. po 50 ml., EAN 5909990668878.
Kod ATC	L01C D01
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania	<p>Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec m krotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje m krotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.</p> <p>[Źródło: ChPL Paclitaxel Kabi, 2017; ChPL Paclitaxel-Ebewe, 2017; ChPL Paclitaxelum Accord, 2011; ChPL Sindaxel, 2013]</p>

Wnioskowane wskazania	miejscowo zaawansowany i uogólniony rak pęca, zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej
Wskazania zarejestrowane	<p>Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii. W leczeniu drugiego rzutu, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.</p> <p>Rak piersi: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, u chorych po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitaksem powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.</p> <p>Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2 - receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.</p> <p>W monoterapii paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.</p> <p>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną, jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p>Mięsak Kaposi'ego u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): paklitaksel jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna.</p> <p>[Źródło: ChPL Paclitaxel Kabi, 2017]</p>
Dawkowanie	<p>Chemioterapia 1. rzutu raka jajnika: wprawdzie inne schematy dawkowania są obecnie poddawane badaniom, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 175 mg/m²pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m²pc. co 3 tygodnie, lub • dawka 135 mg/m²pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m²pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. <p>Chemioterapia 2. rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Chemioterapia uzupełniająca raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).</p> <p>Chemioterapia 1. rzutu raka piersi: w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m²pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m²pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²pc, podawana dożylnie przez 3 godziny z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.</p> <p>Chemioterapia 2. rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m²pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m²pc. podaje się przez 3 godziny, a następnie podawana jest cisplatyna w dawce 80 mg/m²pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS: zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m²pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Paklitakselu nie należy ponownie podawać, dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z KS). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z KS).</p> <p>Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni paklitaksem.</p> <p>Stosowanie u dzieci i młodzieży: Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p>[Źródło: ChPL Paclitaxel Kabi, 2017; ChPL Paclitaxel-Ebewe, 2017; ChPL Paclitaxelum Accord, 2011; ChPL Sindaxel, 2013]</p>

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na makroglicerolu rycynoleinian (olej rycynowy). Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią. Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła <1500/mm ³ (<1000/mm ³ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W przypadku mięsaka Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami. [Źródło: ChPL Paclitaxel Kabi, 2017; ChPL Paclitaxel-Ebewe, 2017; ChPL Paclitaxelum Accord, 2011; ChPL Sindaxel, 2013]
Status leku sierocego	nie

4.2.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Zaawansowany miejscowo rak płuca o umiejscowieniu w części piersiowej:

- C15.1 piersiowa część płuca,
- C15.4 środkowa trzecia części płuca,

Zaawansowany miejscowo rak płuca o lokalizacji brzusznej:

- C15.2 brzuszna część płuca,
- C15.5 dolna trzecia część płuca,

Miejscowo zaawansowany i uogólniony rak piersi:

- C60 nowotwór złośliwy piersi,
- C60.0 napletek,
- C60.1 żołądek piersi,
- C60.2 trzon piersi,
- C60.8 zmiana przekraczająca granicę jednego umiejscowienia w obrębie piersi,
- C60.9 piersi, umiejscowienie nieokreślone.

4.2.3. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org>),
- The Mayo Clinic (<https://mayoclinic.org>),
- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org>),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://sign.ac.uk>),
- American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org>),

- European Association of Urology (<https://www.uroweb.org>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://onkologia.zalecenia.med.pl>),
- Medycyna Praktyczna (<https://mp.pl>),
- baza PubMed (<https://www.pubmed.gov>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26.09.2017 r. i 28.09.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rak przełyku	
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2017 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna z fluorouracilem; oksaliplatyna i fluorouracil; paklitaksel i karboplatyna; cisplatyna z paklitakselem lub docetakselem; irinotekan + cisplatyna; docetaksel + paklitaksel + fluoropirymina, • ramucirumab + paklitaksel (tylko w przypadku gruczolaka, kategoria dowodów 2A) <p>Dopuszcza się stosowanie paklitakselu w monoterpii w I i II linii leczenia (kategoria dowodów 2A).</p>
European Society for Medical Oncology, ESMO 2016 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku raka płaskonabłonkowego zabieg chirurgiczny (amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych) poprzedzony chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel + radioterapia), • w przypadku gruczolaka: zabieg chirurgiczny + chemioterapia okołoperacyjna/przedoperacyjna z radioterpią: platyna/fluorouracil lub oksaliplatyna/fluorouracil lub karboplatyna/paklitaksel lub cysplatyna/fluorouracil
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2013 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku – leczenie chirurgiczne; u chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności – radykalna chemioradioterapia (CRTH), • w przypadku nowotworów o zaawansowaniu miejscowym lub miejscowo-regionalnym chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych przeciwwskazań do wykonania rozległego zabiegu operacyjnego są poddawani przedoperacyjnej CRTH, • w przypadku raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej stosuje się przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię (CTH), • w przypadku pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolaka zalecana jest chemioradioterapia neoadiuwantowa (karboplatyna + paklitaksel wraz z jednoczesną radioterapią), • w chemioradioterapii stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz fluorouracyl (800 mg/m² i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinny), • u wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRTH, a następnie ponowną analizę resekcyjności, • w przypadku gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego standardem jest CTH okołoperacyjna leczenie schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z fluorouracylem w 5-dniowym wlewie przedłużonym, • w raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolaku — najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania.
Rak pęca	
National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2017 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenia operacyjnego – amputacja części lub całości narządu, • chemioterapia: ifosfamid, paklitaksel i cisplatyna (TIP), • radiochemioterapia: cisplatyna, cisplatyna + fluorouracyl, • chemioterapia neoadjuwantowa: ifosfamid, paklitaksel i cisplatyna (TIP).
European Society for Medical Oncology, ESMO 2013 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenia chirurgicznego - amputacja części narządu, z/bez regionalnych węzłów chłonnych, • radioterapii, • chemiooradioterapii: cysplatyna. <p>Leczenie w zależności od stadium zaawansowania choroby: Stosowanie schematu w chemoterapii neoadjuwantowej: ifosfamid, paklitaksel i cisplatyna.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Association of Urology, EAU, 2013 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgia laserowa, usunięcie okolic guza, • częściowa/całkowita amputacja z/bez uretostomią, • chemoterapia neoadjuwantowa i zabieg chirurgiczny, • przy nawrotach – amputacja.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK, 2013 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne w przypadku płaskonabłonkowego raka prącia – usunięcie guza pierwotnego i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych (jeśli są wskazania kliniczne) • w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu następujące postępowanie: <ul style="list-style-type: none"> - Tis, Ta, T1a — laseroterapia (laser CO₂, Nd-YAG); wycięcie miejscowe z doraźną oceną radykalności zabiegu; częściowa lub całkowita resekcja żołądki, zależnie od lokalizacji i rozmiaru guza; brachyterapia; częściowa amputacja prącia (gdy chory nie akceptuje regularnych i częstych kontroli); - T1b — wycięcie żołądki bez amputacji lub z amputacją szczytu ciała jamistych i rekonstrukcją; - T2 — częściowa lub całkowita amputacja prącia (po częściowej amputacji pozostawiona proksymalna część prącia powinna być na tyle długa, aby chory mógł swobodnie oddawać mocz, nie mocząc moszny); - T3 — całkowita amputacja prącia z wyłonieniem cewki na krocze; - T4 — u wybranych chorych chemioterapia (CTH) neoadjuwantowa i w razie odpowiedzi całkowita lub częściowa amputacja prącia; radioterapia (RTH) z pól zewnętrznych. • neoadjuwantowej CTH (w przypadku gdy przerzuty węzłowe są nieruchome), • CTH adjuwantowa w schematach skojarzonych zawierających aktywne leki: cisplatyna, blemocyna, metotreksat, fluorouracyl lub paklitaksel, • chemioterapię paliatywną: cisplatyna, metotreksat lub blemocyna w monoterapii.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka przetyku. Jedna z nich pochodzi z USA (NNC 2017), a pozostałe 2 z Europy (ESMO 2016 i PTOK 2013). Wszystkie powyższe rekomendacje zalecają stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z innymi lekami. Dwie z nich (ESMO 2016 i PTOK 2013) oprócz stosowania paklitakselu w schematach z innymi lekami zalecają stosowanie równoczesnej radioterapii.

Ponadto odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka prącia. Jedna z nich pochodzi z USA (NNC 2017), a pozostałe 3 z Europy (ESMO 2013, EAU 2013, PTOK 2013). W jednej rekomendacji EAU 2013 nie wymieniono z nazwy paklitakselu. W pozostałych 3 zalecane jest stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z innymi lekami.

4.3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach stowarzyszeń lub agencji HTA nie zidentyfikowano rekomendacji finansowych dotyczących stosowania paklitakselu w analizowanych wskazaniach.

4.3.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

4.3.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Technologie alternatywne wg obowiązującego Obwieszczenia MZ tj. substancje posiadające te same refundowane wskazania co rozpatrywany paklitaksel:

- dla wskazania „rak przetyku”: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Fluorouracilum, Lanreotidum, Mitomycinum oraz Vinblastini sulfas,
- dla wskazania „rak prącia”: Bleomycini sulphas, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Etoposidum, Fluorouracilum, Methotrexatum oraz Vincristini sulfas

4.3.5. Opis wybranych technologii alternatywnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- dla wskazania „rak przełyku”: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Doxorubicinum, Epirubicini hydrochloridum, Fluorouracilum, Lanreotidum, Mitomycinum oraz Vinblastini sulfas,
- dla wskazania „rak pęca”: Bleomycini sulphas, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Etoposidum, Fluorouracilum, Methotrexatum oraz Vincristini sulfas

Szczegółowe dane przedstawia tabela zamieszczona w Załączniku 9.3.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących raka przełyku, raka pęcherza i wnioskowanej technologii dokonano przeszukiwania m.in. w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 02.10.2017 r. i 03.10.2017 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem rak pęcherza i rak przełyku.	-
Interwencja	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną paclitaxelum w dowolnym schemacie leczenia	-
Komparator	Dowolny	-
Rodzaj badania	Wyszukiwano badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. <u>Skuteczność kliniczna:</u> W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądów systematycznych badań RCT z metaanalizą. W przypadku ich braku badań eksperymentalnych zgodnie z hierarchią opisaną w Wytycznych AOTMiT. <u>Skuteczność praktyczna:</u> W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądów systematycznych badań obserwacyjnych z metaanalizą. W przypadku ich braku badań obserwacyjnych zgodnie z hierarchią opisaną w Wytycznych AOTMiT.	Nie włączano serii oraz opisów przypadków.
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie	-
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim. Włączano badania opublikowane po 01.01.2014 r.	-

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 1 badanie kliniczne oceniające skuteczność praktyczną paklitakselu we wskazaniu rak pęcherza oraz 2 badania kliniczne i 1 przegląd systematyczny oceniające skuteczność kliniczną i praktyczną paklitakselu we wskazaniu rak przełyku, tj.:

- dowody naukowe we wskazaniu rak pęcherza:
 - Dickstein 2016 (badanie jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne),
- dowody naukowe we wskazaniu rak przełyku:
 - Chen 2017 (badanie jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, czteroramienne),
 - Noronha 2016 (badanie jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne),
 - przegląd systematyczny badań RCT z metaanalizą Huang 2015

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej paklitakselu we wskazaniu rak pęcherza.

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Rak przełyku			
Chen 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Granty otrzymane z Fundacji Nauki Przyrodniczej Prowincji Fujian, (żaden z autorów przeglądu nie zadeklarował konfliktu interesów)	- jednoośrodkowe, - obserwacyjne, - retrospektywne, - okres obserwacji: styczeń 2008 r. – maj 2014 r. (po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii, pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez okres 2 lat, a następnie co 6 miesięcy), - czteroramienne, - <u>interwencje:</u> paklitaksel (135 mg/m ² , dzień 1) + schemat chemioterapii obejmujący pochodne platyny co 3 tygodnie, w grupach jn.: <ul style="list-style-type: none"> • grupa CP – paklitaksel (jw.)+ cisplatyna (80 mg/m², dzień 1, 2, 3) + radioterapia, • grupa NP – paklitaksel (jw.) + nidaplatyna (80 mg/m², dzień 2) + radioterapia, • grupa LP – paklitaksel (jw.) + lobaplatyna (35 mg/m², dzień 2) + radioterapia, • grupa OP – paklitaksel (jw.) + oksaliplatyna (135 mg/m², dzień 2) + radioterapia, 	<u>Kryteria włączenia:</u> - miejscowo zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku potwierdzony histopatologicznie, - nieoperacyjne guzy lub odmowa operacji, - otrzymanie wstępnej terapii przeciwnowotworowej, - wynik wg skali Karnofskyego ≥ 70, - równoczesna chemioterapia paklitaksellem i platyną przez co najmniej 2 cykle, - zdolność zapewnienia pisemnej i świadomej zgody na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - odległe przerzuty krwiotwórcze, - przetoka przełyku, - wcześniejsza chemioterapia lub radioterapia klatki piersiowej, - historia innych nowotworów złośliwych. <u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie - 242 pacjentów Grupa CP – 58 pacjentów Grupa NP – 64 pacjentów Grupa LP – 58 pacjentów Grupa OP – 31 pacjentów	- Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS) - Przeżycie bez progresji (ang. Progression-Free Survival, PFS)
Noronha 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych (żaden z autorów przeglądu nie zadeklarował konfliktu interesów)	- jednoośrodkowe, - obserwacyjne, - retrospektywne, - jednoramienne, - okres obserwacji: luty 2011 r. – lipiec 2014 r., - <u>interwencje:</u> chemioterapia – dożylnie karboplatyna, obszar pod krzywą 2 wyliczoną wg wzoru Calverta + paklitaksel 50 mg/m ² (podawana raz w tygodniu) + równoczesna radioterapia	<u>Kryteria włączenia:</u> - otrzymanie co najmniej 1 cyklu chemioterapii, - miejscowo zaawansowany rak przełyku i rak połączenia przełykowo-żołądkowego <u>Kryteria wyłączenia:</u> Nie określono <u>Liczba pacjentów:</u> 179 pacjentów	- Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS) - Przeżycie bez progresji (ang. Progression-Free Survival, PFS)
Rak pęca			
Dickstein 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie było w części finansowane z grantu Centrum Raka (żaden z autorów przeglądu nie zadeklarował konfliktu interesów)	- jednoośrodkowe, - obserwacyjne, - retrospektywne, - jednoramienne, - okres obserwacji: listopad 1993r. – marzec 2011r., - <u>interwencje:</u> - paklitaksel/ifosfamid/cisplatyna (TIP), - karboplatyna/paklitaksel, - 5-fluorouracyl/cisplatyna, - metotreksat/bleomycyna/cisplatyna, - po niepowodzeniu pierwszego kursu leczenia stosuje się: TIP, metotreksat/winblastyna/adriamycyna/cisplatyna (MVAC), cetuksymab/karboplatyna, paklitaksel/gemcitabina, - zabieg chirurgiczny po otrzymanej chemioterapii	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w klinicznym lub patologicznym stadium Tany, N1-3 raka pęca zgodnie z klasyfikacją stopni zaawansowania klinicznego nowotworu TNM 2010. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci mający odległe przerzuty. <u>Liczba pacjentów:</u> 60 pacjentów (w tym 53, którzy otrzymali paklitaksel/ifosfamid/cisplatynę)	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS) - Przeżycie bez nawrotu (ang. Recurrence-Free Survival, RFS) - Odpowiedź kliniczna (ang. Clinical Response, CR) <u>Pozostałe:</u> brak

5.3. Wyniki

5.3.1. Przeglądy systematyczne

Tabela 7. Opublikowany przegląd systematyczny – rak przełyku

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Huang 2015 Źródła finansowania: Brak danych z autorów przeglądu nie zadeklarował konfliktu interesów)	Cel: porównanie skuteczności, w oparciu o czas przeżycia całkowitego (OS), dwóch powszechnych schematów leczenia, tj.: - paklitaksel + platyna (TP); - platyna+ 5-fluorouracyl (PF) Synteza wyników: ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Zrandomizowane badania kontrolowane (RCT) przeprowadzone do końca grudnia 2013 roku	Populacja: pacjenci z miejscowym rakiem przełyku, którzy: - otrzymali którąkolwiek chemioradioterapię neoadiuwantową poprzedzoną zabiegiem chirurgicznym; - mieli wykonany zabieg chirurgiczny Interwencja: Paklitaksel + platyna lub Platyna + 5-fluorouracyl Komparatory: Zabieg chirurgiczny Punkty końcowe: Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS) Metodyka: Zrandomizowane badania kontrolowane (RCT), przeglądy i metaanalizy	Włączone badania: 10 (w tym 2 dotyczące ocenianej interwencji, tj. Lv, 2010; Hagen, 2012) Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu: Przeżycie całkowite: TP-neoCRT vs operacja (cała populacja, 2 badania): HR = 0,63 [95%CI:0,50-0,80] TP-neoCRT vs operacja (rak płaskonabłonkowy, 2 badania): HR = 0,50 [95%CI:0,36-0,71] TP-neoCRT vs operacja (gruczolakorak, 1 badanie): HR = 0,74 [95%CI:0,54-1,01] – wynik NS PF-neoCRT vs operacja (cała populacja, 8 badań): HR = 0,79 [95%CI:0,68-0,92] PF-neoCRT vs operacja (rak płaskonabłonkowy, 6 badań): HR = 0,82 [95%CI:0,67-1,01] – wynik NS PF-neoCRT vs operacja (gruczolakorak, 3 badania): HR = 0,81 [95%CI:0,63-1,05] – wynik NS Wnioski: Chemioterapia neoadjuwantowa przy użyciu schematu paklitaksel + platyna wydaje się być lepszym leczeniem niż platyna + 5-fluorouracyl dla lokoregionalnego raka przełyku, w tym w szczególności dla raka płaskonabłonkowego.

5.3.2. Badania pierwotne

5.3.2.1. Analiza skuteczności

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności dla badania Chen 2017 (rak przełyku)

Punkt końcowy		Wynik
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana [miesiące]	31
Odsetek rocznego przeżycia całkowitego	[%]	77,7
Odsetek 2-letniego przeżycia całkowitego	[%]	55,2
Odsetek 3-letniego przeżycia całkowitego	[%]	47,4
Przeżycie bez progresji (PFS)	Mediana [miesiące]	19,93
Odsetek rocznego przeżycia bez progresji	[%]	57,8
Odsetek 2-letniego przeżycia bez progresji	[%]	45,2
Odsetek 3-letniego przeżycia bez progresji	[%]	39,1

Skróty: PFS – ang. Progression-Free Survival

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla badania Noronha 2016 (rak przełyku)

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]	(95%CI) [%]
Przeżycie całkowite (OS)	19	15,4-22,6

Punkt końcowy	Mediana [miesiące]	(95%CI) [%]
Przeżycie bez progresji (PFS)	11	8-13,9

Skróty: OS – ang. Overall Survival, PFS – ang. Progression-Free Survival

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla badania Dickstein 2016 (rak płuca)

Punkt końcowy		[%]	(95%CI) [%]
Odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego	stadium pN0-N1	67,2	46,8-96,3
	stadium pN2	37	13,8-99,8
	stadium pN3	26,5	13,1-53,6
Odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu	stadium pN0-N1	62,1	41,9-92,0
	stadium pN2	41,7	18,5-94,0
	stadium pN3	20,9	9,6-45,5

5.3.2.2. Analiza bezpieczeństwa

W poniższej tabeli zamieszczono częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych we włączonych badaniach klinicznych. Podano wyniki, dla których częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych była $\geq 10\%$.

Tabela 11. Wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3, 4 i 5.

Punkt końcowy	Chen 2017 n (%)	Noronha 2016 n (%)			Dickstein 2016 n (%)
	Stopień 3 i 4 łącznie dla całej populacji	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	
Limfocytopenia	-	55 (30,7)	118 (65,9)	-	Nie określono
Leukopenia	90 (37,2)	74 (41,3)	Nd*	-	
Trombocytopenia	25 (10,3)	-	-	-	
Neutropenia	-	38 (21,2)	Nd*	-	
Hiponatremia	-	64 (35,8)	Nd*	-	
Przetoka tchawiczo-przełykowa	-	Nd*	-	1 (0,6)	
Gorączka neutropeniczna	-	Nd*	Nd*	2 (1,1)	
Infekcje	-	Nd*	Nd*	2 (1,1)	
Krwotok górnego odcinka przewodu pokarmowego	-	Nd*	-	1 (0,6)	
Dysfagia	-	18 (10,1)	Nd*	-	
Ból gardła	-	18 (10,1)	Nd*	-	
Anemia	-	29 (16,2)	-	-	
Wysięk opłucnowy	-	Nd*	-	2 (1,1)	
Gruźlica płuc	-	-	-	1 (0,6)	
Infekcja grzybiczna	-	-	-	1 (0,6)	
Zapalenie płuc	-	-	-	1 (0,6)	

*Częstość wystąpienia zdarzenia niepożądanego <10%

5.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w ChPL Paclitaxel Accord należą: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie nasilone uderzenia gorąca i wysypka), neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni.

Jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100 < 1/10$) wymienione zostały: bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry

i martwicy skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

Dodatkowo w badaniu Noronha 2016 stwierdzono 14 zgonów. 8 zgonów w domu z nieznanego przyczyny w ciągu 30 dni od zakończenia chemioradioterapii. Natomiast pozostałe 6 zgonów spowodowane były wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, tj. gorączki neutropenicznej (2 zgony), zapalenia płuc (1 zgon), sepsy (1 zgon), przetoki tchawiczo przełykowej (1 zgon), krwawych wymiotów (1 zgon).

6. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane produkty lecznicze zawierające substancje czynną paclitaxelum są finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Grupa limitowa - 1032.0, Paclitaxelum. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy to 0 zł, a poziom odpłatności – bezpłatny.

Tabela 12. Dane dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynną paclitaxelum wg obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,40	317,52	317,52
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,60	79,38	79,38
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,20	158,76	158,76
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,40	34,02	34,02
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58

6.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W związku z faktem, że do Agencji nie wpłynęły opinie ekspertów klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie stosownych kalkulacji na potrzeby oszacowania skutków finansowych odstąpiono od próby jej oszacowania.

Poniżej zamieszczono dane przekazane przez NFZ dotyczące populacji pacjentów z analizowanymi rozpoznaniem.

Tabela 13. Dane dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje czynną paclitaxelum wg obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Kod rozpoznania wg ICD-10	2015	2016	2017
C15.1	986	1 022	740
C15.2	302	317	224
C15.4	241	309	198
C15.5	660	731	518
C60	1 466	1 338	919
C60.0	181	163	108
C60.1	287	296	229
C60.2	85	80	56
C60.8	104	92	70
C60.9	472	510	338

7. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia sporządzenia niniejszego opracowania nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

EAU 2013	Guidelines on Penile Cancer, Pizzocaro G. et al., European Association of Urology 2013, www.europeanurology.com , [dostęp: 2017.09.26]
ESMO 2016	Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw329, [dostęp: 2017.09.26]
ESMO 2013	Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published online 23 August 2013, by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, doi:10.1093/annonc/mdt286, [dostęp: 2017.09.26]
NCCN 2017	NNC Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 2017. www.nccn.org/patients [dostęp: 2017.09.28]
NCCN 2017	NNC Clinical Practice Guidelines in Oncology: Penile Cancer 2017. www.nccn.org , [dostęp: 2017.09.28]
PTOK 2013	Nowotwory układu pokarmowego red. Piotr Potemski, Wojciech Polkowski, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, https://onkologia.zalecenia.med.pl , [dostęp: 2017.09.26]
PTOK 2013	Nowotwory układu płciowo-moczowego red. Andrzej Stelmach, Piotr Potemski, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, https://onkologia.zalecenia.med.pl , [dostęp: 2017.09.26]

Badania kliniczne

Chen 2017	Chen J. et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with paclitaxel and platinum treatment regimens in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. Published online 4 August 2017, DOI 10.1007/s12094-017-1734-y.
Dickstein 2016	Dickstein R. J. et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. <i>BJU Int.</i> 2016 Jan;117(1):118-25. doi: 10.1111/bju.12946. Epub 2015 Jun 3.
Huang 2015	Huang TC et al. Systematic review and network meta-analysis: neoadjuvant chemoradiotherapy for locoregional esophageal cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2015 Nov;45(11):1023-8. doi: 10.1093/jjco/hyv119. Epub 2015 Aug 5.
Noronha 2016	Noronha V. et al. Clinical Outcome in Definitive Concurrent Chemoradiation With Weekly Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Esophageal and Junctional Cancer. <i>Oncol Res.</i> 2016;23(4):183-95. doi: 10.3727/096504016X14537290676865.

Pozostałe publikacje

ChPL Paclitaxelum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord
ChPL Paclitaxel-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe
ChPL Paclitaxel Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi
ChPL Sindaxel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sindaxel
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; III:947

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2017 r.)
Wskazanie rak prącia – badania obserwacyjne

Search	Query	Items found
#19	Search #7 and #12 and #18	5
#18	Search #13 or #17	825926
#17	Search "Observational Study" [Publication Type]	39301
#13	Search ((observational[Title/Abstract]) OR retrospective[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]	812585
#12	Search #8 or #11	31504
#11	Search "Paclitaxel"[Mesh]	23095
#8	Search paclitaxel[Title/Abstract]	24031
#7	Search #4 or #6	6999
#6	Search "Penile Neoplasms"[Mesh]	4964
#4	Search #2 and #3	5003
#3	Search ((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]	1948812
#2	Search (penile[Title/Abstract]) OR penis[Title/Abstract]	27651

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2017 r.)
Wskazanie rak prącia – badania obserwacyjne

#	Searches	Results
1	(penis or penile).ab,kw,ti.	27567
2	(cancer\$ or carcinoma\$ or neoplasm\$).ab,kw,ti.	2142927
3	1 and 2	5651
4	exp penis tumor/	4461
5	3 or 4	6938
6	paclitaxel.ab,kw,ti.	38081
7	exp paclitaxel/	86685
8	6 or 7	89621
9	(observational or cohort or retrospective).ab,kw,ti.	1241861
10	exp observational study/	127140
11	9 or 10	1267675
12	5 and 8 and 11	19
13	limit 12 to (human and (english or polish))	16
14	limit 12 to (human and (english or polish)) + Publication Type: Article	9

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.10.2017 r.)
Wskazanie rak przełyku – opracowania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	Search #8 and #12 and #21	12
#21	Search #16 or #17 or #19 or #20	206864
#20	Search ((meta-analysis[Title/Abstract]) OR "meta analysis"[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]	100550
#19	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	80080
#17	Search systematic review[Title/Abstract]	97530
#16	Search #14 and #15	103607
#15	Search systematic[Title/Abstract]	260324
#14	Search "Review" [Publication Type]	2296454

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search #9 or #11	31401
#11	Search "Paclitaxel"[Mesh]	23032
#9	Search paclitaxel[Title/Abstract]	23940
#8	Search #5 or #7	62921
#7	Search "Esophageal Neoplasms"[Mesh]	44429
#5	Search #3 and #4	49736
#4	Search ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1868794

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2017 r.)
Wskazanie rak przełyku – badania obserwacyjne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#37	Search #13 and #31 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans; Polish; English	4
#36	Search #13 and #31 Schema: all Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans; Polish	0
#35	Search #13 and #31 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans; Polish	0
#34	Search #13 and #31 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	5
#33	Search #13 and #31 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31	8
#32	Search #13 and #31	17
#31	Search #27 or #30	824960
#30	Search ((cohort[Title/Abstract]) OR observational[Title/Abstract]) OR retrospective[Title/Abstract]	811664
#27	Search "Observational Study" [Publication Type]	39158
#16	Search #11 and #12 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	30
#22	Search #11 and #12 Schema: all Filters: Observational Study; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#21	Search #11 and #12 Filters: Observational Study; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#19	Search #11 and #12 Filters: Pragmatic Clinical Trial; Observational Study; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#20	Search #11 and #12 Schema: all Filters: Pragmatic Clinical Trial; Observational Study; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#18	Search #11 and #12 Schema: all Filters: Pragmatic Clinical Trial; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#17	Search #11 and #12 Filters: Pragmatic Clinical Trial; Publication date from 2014/01/01 to 2017/12/31; Humans	0
#14	Search #11 and #12 Filters: Humans	152
#15	Search #11 and #12 Filters: published in the last 5 years; Humans	35
#13	Search #11 and #12	174
#12	Search (locally[Title/Abstract]) AND advanced[Title/Abstract]	24260
#11	Search #5 and #10	779
#10	Search #8 or #9	63046
#9	Search "Esophageal Neoplasms"[Mesh]	44521

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search #6 and #7	49856
#7	Search ((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])	1873821
#6	Search (Esophag*[Title/Abstract] OR oesophag*[Title/Abstract])	154265
#5	Search (paclitaxel[Title/Abstract] OR TIP[Title/Abstract])	83129

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2017 r.)
Wskazanie rak przełyku - opracowania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Esophag*".ab,kw,ti.	138642
2	"oesophag*".ab,kw,ti.	34636
3	1 or 2	170268
4	(cancer or carcinoma or neoplasm*).ab,kw,ti.	2271801
5	3 and 4	64145
6	exp esophagus tumor/	61658
7	5 or 6	82678
8	paclitaxel.ab,kw,ti.	3865
9	exp paclitaxel/	89144
10	8 or 9	92103
11	systematic review.ab,kw,ti.	124219
12	exp "systematic review"/	150940
13	11 or 12	186170
14	meta-analysis.ab,kw,ti.	134990
15	exp meta analysis/	134607
16	14 or 15	180912
17	13 or 16	285076
18	7 and 10 and 17	142
19	limit 18 to (human and english language and yr="2017" and last 5 years)	13

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2017 r.)
Wskazanie rak przełyku – badania obserwacyjne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	paclitaxel.ab,kw,ti.	38081
2	exp paclitaxel/	86685
3	1 or 2	89621
4	(Esophag\$ or oesophag\$).ab,kw,ti.	147601
5	(cancer\$ or carcinoma\$ or neoplasm\$).ab,kw,ti.	2142927
6	4 and 5	59479

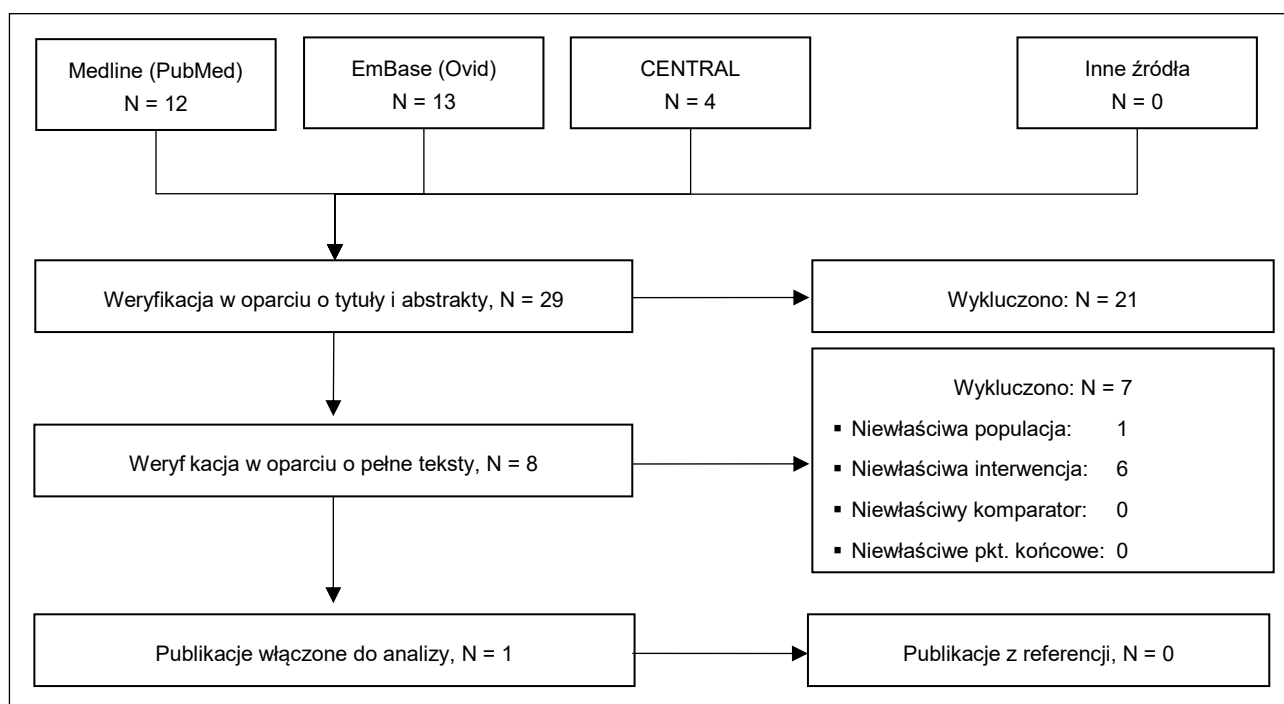
7	exp esophagus tumor/	55510
8	6 or 7	75386
9	(observational or cohort or retrospective).ab,kw,ti.	1241861
10	exp observational study/	127140
11	9 or 10	1267675
12	locally.ab,kw,ti.	101875
13	advanced.ab,kw,ti.	432923
14	3 and 8 and 11 and 12 and 13	90
15	limit 14 to (human and (english or polish) and yr="2014 -Current")	51

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2017 r.)
Wskazanie rak przełyku – opracowania wtórne

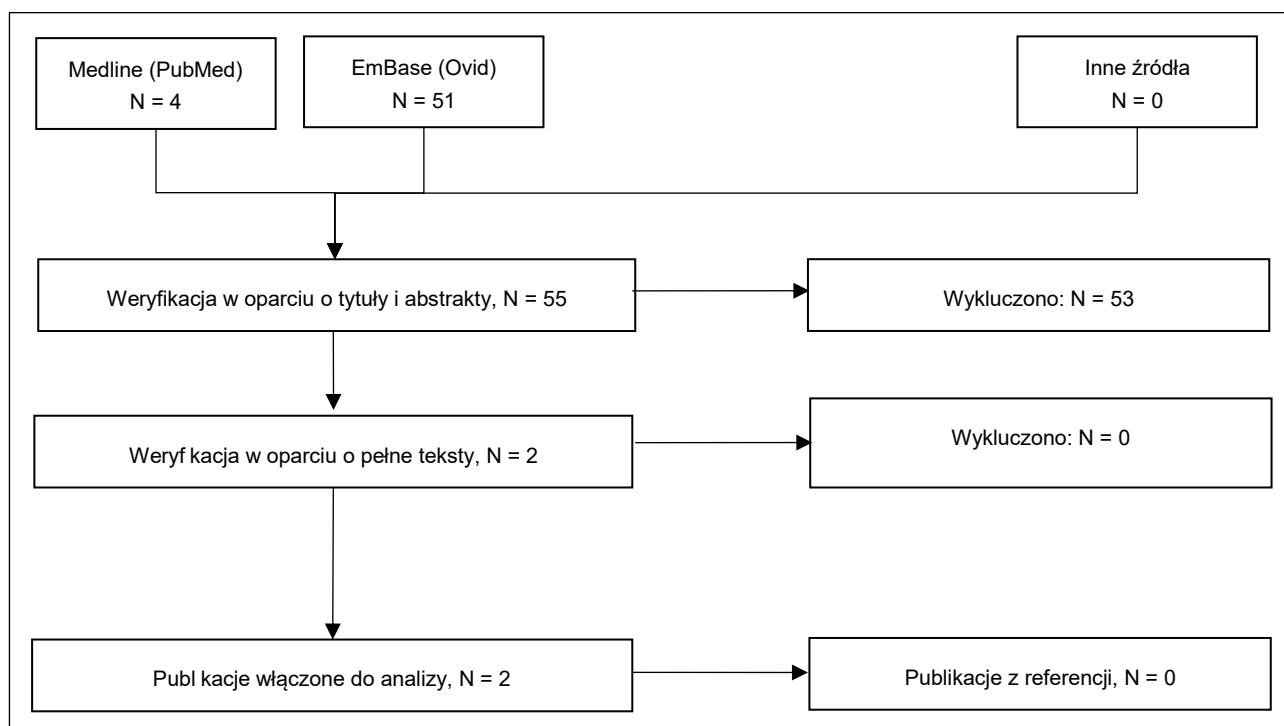
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Esophag*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9988
#2	oesophag*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3052
#3	#1 or #2	11371
#4	cancer or carcinoma or neoplasm*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	122671
#5	#3 and #4	3902
#6	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1244
#7	#5 or #6	3902
#8	paclitaxel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5572
#9	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	1883
#10	#8 or #9	5572
#11	"systematic review":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28386
#12	MeSH descriptor: [Review] explode all trees	56
#13	#11 or #12	28410
#14	metaanalysis or meta-analysis or meta analysis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30201
#15	MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees	166
#16	#14 or #15	30201
#17	#13 or #16	48435
#18	#7 and #10 and #17	4

9.2. Diagram selekcji badań

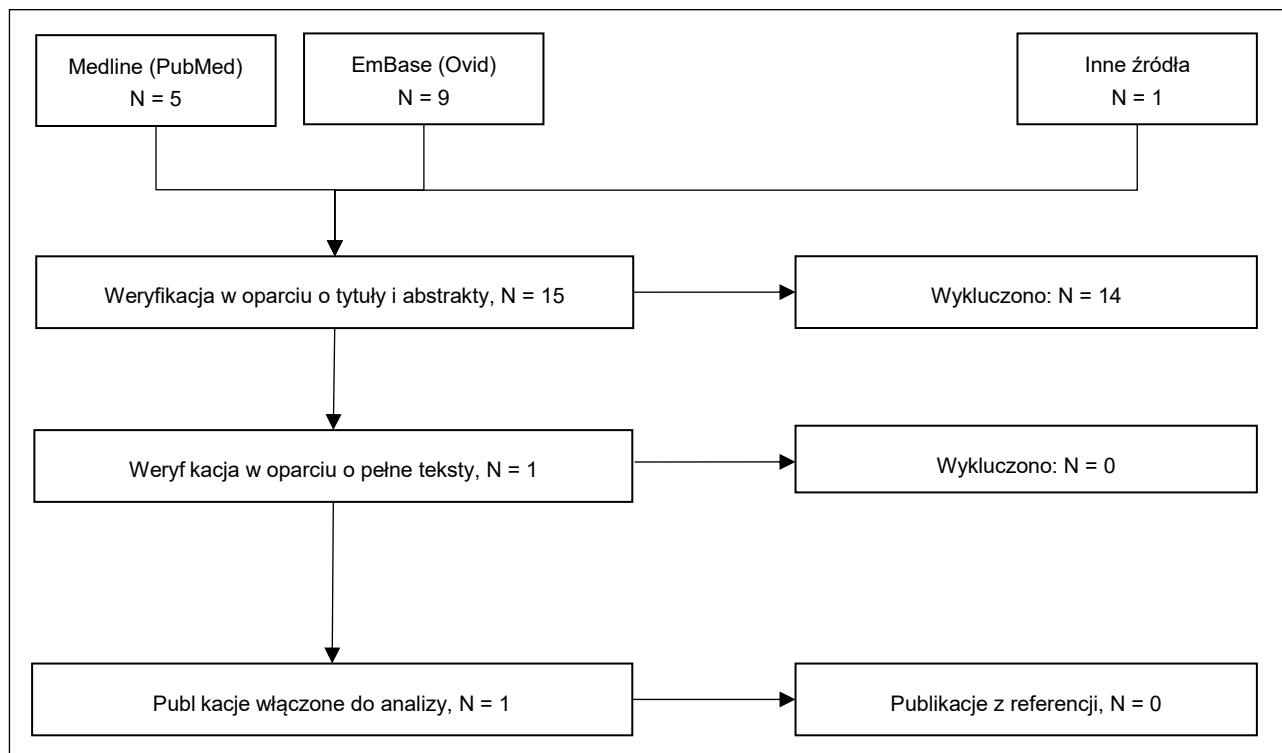
Rak przełyku - opracowania wtórne



Rak przełyku - badania obserwacyjne



Rak pęca – badania obserwacyjne



9.3. Produkty lecznicze finansowane w ramach chemioterapii we wskazaniach zgodnych ze zleceniem wg kodów ICD-10.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Finans. we wskaz. „rak przełyku”	Finans. we wskaz. „rak pęca”
Bleomycini sulphas								
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	x	x
Carboplatinum								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	x	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	x	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	x	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	x	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	x	

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	x	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	x	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	x	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	x	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	x	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	x	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	x	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	x	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	x	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	x	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	x	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	x	
Cisplatinum								
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	x	x
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	x	x
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	x	x
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	x	x
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	x	x
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	x	x

Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	x	x
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	x	x
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	x	x
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	x	x
Cyclophosphamidum								
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71		x
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54		x
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15		x
Doxorubicinum								
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	x	
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,62	x	
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	x	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,62	x	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	x	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,36	x	
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	x	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	17,24	x	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	x	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	x	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,62	x	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	x	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	x	

Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	x	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	x	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	x	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	x	
Epirubicini hydrochloridum								
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	36,74	x	
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	349,92	367,42	367,40	x	
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	87,48	91,85	91,85	x	
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	18,37	x	
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	174,96	183,71	183,70	x	
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	18,37	x	
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	183,70	x	
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	367,40	x	
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	91,85	x	
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	345,60	362,88	362,88	x	
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	86,40	90,72	90,72	x	
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	21,60	22,68	18,37	x	
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	36,74	x	
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	x	
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	102,47	107,59	91,85	x	
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	18,37	x	
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	183,70	x	
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	91,85	x	

Etoposidum								
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01		x
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02		x
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04		x
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51		x
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01		x
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75		x
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48		x
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50		x
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47		x
Fluorouracilum								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	x	x
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	x	x
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	x	x
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	x	x
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	x	x
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	6,91	7,26	7,26	x	x
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	69,12	72,58	72,58	x	x
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	13,82	14,51	14,51	x	x
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,46	3,63	3,63	x	x
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990900961	1018.0, Fluorouracilum	29,16	30,62	30,62	x	x
Irinotecani hydrochloridum trihydricum								

Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	x	
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	x	
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	x	
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	x	
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	x	
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	x	
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	x	
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	x	
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	x	
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	264,60	277,83	277,83	x	
Irinotecan Fresenius, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	x	
Irinotecan medac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	183,60	192,78	192,78	x	
Irinotecan medac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,80	39,69	39,69	x	
Irinotecan medac, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	x	
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	x	
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	127,44	133,81	133,81	x	
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	x	
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	x	
Irinotecan-Ebewe, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	394,20	413,91	413,91	x	
Lanreotidum								
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z autom. systemem zabezp.+ igła	5909991094614	1026.0, analogi somatostatyny	4460,40	4683,42	4683,42	x	

Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z autom. systemem zabezp. + igła	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,50	2810,50	x	
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z autom. systemem zabezp.+ igła	5909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3568,54	3746,97	3746,97	x	
Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	1611,36	1691,93	1691,93	x	
Methotrexatum								
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98		x
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90		x
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49		x
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99		x
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96		x
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99		x
Mitomycinum								
Mitomycin Accord, proszek do sporz. roztworu do wstrzyk./do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	x	
Mitomycin Accord, proszek do sporz. roztworu do wstrzyk./do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	x	
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	54,00	56,70	38,56	x	
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	108,00	113,40	77,11	x	
Vinblastini sulfas								
Vinblastin-Richter, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	x	
Vincristini sulfas								
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65		x
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41		x
Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16		x

Skróty: UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB – Cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 0,00 zł

Poziom odpłatności - bezpłatny