



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Gemcytabina
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:

nowotwór złośliwy moczowodu,
nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów
moczowych

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

Opracowanie nr: OT.422.1.36.2023

Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CARBO/CAR	Karboplatyna
CCOD	data odcięcia danych klinicznych (ang. <i>clinical cut-off date</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS/DDP	Cisplatyna
dCTP	Trifosforan deoksycytydyny
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DNA	Kwas deoksynukleinowy
dFdC	Difluorodeoksytydyna, Gemcytabina
dFdCDP	Difosforan gemcytabiny
dFdCTP	Tifosforan gemcytabiny
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESMO	European Society for Medical Oncology
GEM	Gemcytabina
GFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
HG	Wysoki stopień (ang. <i>high grade</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i>)
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia (ang. <i>international classification of diseases</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LG	Niski stopień (ang. <i>low grade</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MVAC	Schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna (ang. <i>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMIBC	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego (ang. <i>non-muscle invasive bladder cancer</i>)
o	Doustnie (oral, per mouth)
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OXA	Oksaliplatyna

p	Pozajelitowo (parenteral)
PLT	Platyna
PUNLMP	Nieinwazyjny rak brodawkowy o niskim potencjale onkologicznym (ang. <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i>)
RPM	Rak pęcherza moczowego
SCC	Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>Squamous cell carcinoma</i>)
TCC	Rak przejściowokomórkowy (ang. <i>Transitional Cell Carcinoma</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu (wielkość guza – stan regionalnych węzłów chłonnych – obecność przerzutów, łac. <i>tumor-nodes-metastasis</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
Uro-TK	Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem z fazą urograficzną
URS	Ureterorenoskopia
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 23 maja 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.1.1. Nowotwór moczowodu.....	9
3.1.2. Nowotwór cewki moczowej.....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
4. Interwencja oceniana	17
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	17
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	18
5. Opinie ekspertów.....	19
6. Rekomendacje kliniczne	21
6.1. Wytyczne kliniczne	21
7. Alternatywne technologie medyczne	29
8. Wskazanie dowodów naukowych	30
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
8.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu	30
8.1.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu	31
8.1.2.1. Leczenie systemowe.....	31
8.1.2.2. Leczenie okołoperacyjne	33
8.1.2.3. Badanie dodatkowe – Moschini 2017	36
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	39
10. Kluczowe informacje i wnioski	43
11. Źródła.....	48
12. Załączniki.....	49
12.1. Załącznik 1 – technologie refundowane w załączniku C.28 w ramach katalogu chemioterapii.....	49
12.2. Załącznik 2 – obowiązująca treść załącznika C.28 w ramach katalogu chemioterapii	49
12.3. Załącznik 3 – proponowana treść załącznika C.28 w ramach katalogu chemioterapii	55
12.4. Załącznik 4 – dane NFZ (skojarzenie gemcytabiny z pochodną platyny u pacjentów leczonych w ramach obowiązującego załącznika C.28).....	60
12.5. Załącznik 5 – Strategie wyszukiwania.....	61

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

1.08.2023 r.
PLR.4506.8.2023.EL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Gemcytabinum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. wskazania obejmujące następujące kody ICD-10:

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C.68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony.

Typ zlecenia: Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Gemcytabina

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną gemcytabina, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w ramach chemioterapii:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających gemcytabinę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	
	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	
Gemsol, koncentrat do sporządz. roztw. do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	
	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	

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

- nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66),

- nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68),
 - cewka moczowa (ICD-10: C68.0),
 - gruczoły cewki moczowej (ICD-10: C68.1),
 - zmiana przekraczająca granice układu moczowego (ICD-10: C68.8),
 - układ moczowy, nieokreślony (ICD-10: C68.9).
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), w związku z art. 31s pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), pismem znak: PLR.4506.8.2023.EL z dnia 26 lipca 2023 r., Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia 1 sierpnia 2023 r., w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301) dla substancji czynnej:

- Gemcitabinum

we wskazaniach (kody ICD-10):

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony.

Do zlecenia załączono uzgodniony z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej projekt załącznika do katalogu chemioterapii dla gemcytabiny (C.28). Szczegółowe zapisy powyższego załącznika przedstawiono w rodz. 12.3 do niniejszego opracowania.

Dodatkowo w zleceniu przedstawiono prośbę o odniesienie się w materiałach analitycznych *do zmian populacji pacjentów leczonych gemcytabiną, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku rozszerzeniem aktualnego wskazania do stosowania.*

W nawiązaniu do powyższego zlecenia, Ministerstwo Zdrowia przekazało również korespondencję zawierającą opinie dwóch ekspertów: Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr hab. n. med. Piotra Potemskiego oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Macieja Krzakowskiego.

Profesor Piotr Potemski w wiadomości przesłanej do MZ wskazuje, iż „*od pewnego czasu awelumab jest refundowany w programie lekowym B.141 obejmującym rozpoznania C61, C65, C66, C67 i C68 w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii związkami platyny z gemcytabiną*”¹. Przy tym, w załączniku C.28 do katalogu chemioterapii (...) *gemcytabina występuje tylko pod kodami C61, C65 i C67 (z rozszerzeniami). Brakuje w załączniku C.28 kodów C66 i C68 (z rozszerzeniami) – wymaga to uzupełnienia, bo stanowi oczywistą niekonsekwencję. Poza spójnością z zapisami PL nie budzi to też żadnych wątpliwości merytorycznych (...)*”.

W nawiązaniu do powyższej opinii, Prof. Krzakowski w swoim stanowisku wskazał: „*(...) bezwzględnie popieram propozycję dodania kodów ICD-10 C66 oraz C68 wraz z rozszerzeniami w Katalogu Chemioterapii dla gemcytabiny*”.

¹ Szczegółowe zapisy obecnie obowiązującego załącznika C.28, przedstawiono w rodz. nr 1212.1

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10

C66 Nowotwór złośliwy moczowodu

C68 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych

C68.0 Cewka moczowa

C68.1 Gruczoły cewki moczowej

C68.8 Zmiana przekraczająca granice układu moczowego

C68.9 Układ moczowy, nieokreślony

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

3.1.1. Nowotwór moczowodu

Definicja i klasyfikacja

Guzy górnych dróg moczowych to w większości raki urotelialne, a czysta histologia nieurotelialna jest rzadka. Podtypy histologiczne są obecne w około 25% nowotworów górnych dróg moczowych. Raki urotelialne o różbieżnym zróżnicowaniu płaskonabłonkowym występują w około 15% przypadków, pozostałe różnicowanie histologiczne obejmuje nowotwory o sarkomatoidalne i urotelialne z odwróconym wzrostem.

Źródło: Roupret 2023

Według Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, do guzów niskiego ryzyka zalicza się: guzy pojedyncze, o średnicy poniżej 2 cm z wynikiem cytologii sugerującym niski stopień złośliwości (ang. *low grade*, LG) lub niski stopień złośliwości w wycinkach z ureterorenoskopii (URS), bez podejrzenia naciekania w tomografii komputerowej jamy brzusznej z kontrastem z fazą urograficzną (Uro-TK). Guzy wysokiego ryzyka to guzy, które wykazują co najmniej jedną z cech: wodonercze, średnica guza powyżej 2 cm, komórki raka wysokiego ryzyka (ang. *high grade*, HG) w cytologii, rozpoznanie raka HG w biopsji z URS, choroba wieloogniskowa, cystektomia radykalna z powodu raka pęcherza moczowego w wywiadzie lub utkanie histologiczne inne niż urotelialne.

Źródło: PTOK 2022

Epidemiologia

Nowotwory moczowodów stanowią 5-10% wszystkich guzów układu moczowego. W krajach zachodnich zapadalność wynosi 1-2 nowe przypadki na 100 tys. mieszkańców. 60% guzów górnych dróg moczowych jest inwazyjnych w momencie rozpoznania i ma wysoki stopień zaawansowania. Szczyt zachorowania obserwuje się w siódmej i ósmej dekadzie życia. Nowotwory górnych dróg moczowych występują trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Źródło: KRN 2021

Etiologia i patogenezą

Do czynników ryzyka powstania raka moczowodów zalicza się: palenie papierosów, ekspozycja na pochodne składników chemicznych (zwłaszcza pochodzących z przemysłu tekstylnego, gumowego, skórzanego, drukarskiego i chemicznego), środki przeciwbólowe (w tym fenacytyna), preparaty na bazie *Aristolochia fangchi* i *Aristolochia clematis* (wchodzące w skład chińskich mieszanek ziołowych), czynniki uszkadzające śluzówkę narządów układu moczowego oraz wady wrodzone moczowodów. U niektórych pacjentów

z mutacjami niestabilności mikrosatelitarnej częściej rozwija się rak moczowodów niż rak pęcherza moczowego.

Źródła: PTOK 2022, Froemming 2018, Soria 2017

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem raka moczowodu jest krwimocz (70-80% przypadków). U 20-40% pacjentów stwierdza się ból okolicy nerek, któremu towarzyszą bóle okolicy lędźwiowej i kolka nerwowa. W przypadku 10-20% rozpoznań, w badaniu fizykalnym guz wyczuwalny jest palpacyjnie. Objawy systemowe (pogorszenie stanu ogólnego, utrata masy ciała, osłabienie, nocne poty, gorączka) najczęściej świadczą o uogólnieniu choroby i wymagają dokładnej diagnostyki pod kątem obecności przerzutów odległych. W przypadku zaawansowanej formy nowotworu moczowodu występują objawy wyniszczenia nowotworowego i przerzuty.

Źródło: KRN 2021

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia nowotworu górnych dróg moczowych poza wywiadem i badaniem fizykalnym wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z kontrastem z fazą urograficzną (Uro-TK), uretrocystoskopii oraz cytologii osadu moczu. W razie przeciwwskazań do Uro-TK, wykonuje się rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy. Jeśli wcześniej wykonane badania diagnostyczne nie wystarczają do postawienia rozpoznania i stratyfikacji ryzyka, należy wykonać URS z biopsją (jeśli wynik wpłynie na postępowanie). W celu oceny stopnia zaawansowania guza górnych dróg moczowych należy wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej.

Źródła: PTOK 2022, KRN 2021

Rokowanie

Największy wpływ na rokowanie mają: wielkość guza, wieloogniskowość, stopień złośliwości histologicznej i stopień zaawansowania guza, który stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny. Obecność i nasilenie wodonercza w okresie przedoperacyjnym stanowi niezależny predyktor zaawansowania choroby.

Źródło: Froemming 2018, PTOK 2022

3.1.2. Nowotwór cewki moczowej

Definicja i klasyfikacja

Rak cewki moczowej jest bardzo rzadkim nowotworem. W 75% przypadków jest to rak płaskonabłonkowy, w pozostałych – rak wywodzący się z nabłonka przejściowego dróg moczowych. Zwykle jest rozpoznawany >70. r.ż., częściej u kobiet. Rozwój nowotworu zwykle poprzedza przewlekły stan zapalny.

Źródło: Szczeklik 2022

Wśród nowotworów cewki moczowej dominuje rak urotelialny (54–65%), następnie rak płaskonabłonkowy (16–22%), gruczolakorak (10–16%). U mężczyzn najczęściej występującym typem jest rak urotelialny (78%), następnie płaskonabłonkowy (12%) i gruczolowy (5%). U kobiet rak gruczolowy (38–47%), płaskonabłonkowy (25–28%) oraz urotelialny (25–28%).

Źródło: PTOK 2022

Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów TNM (wielkość guza – stan regionalnych węzłów chłonnych – obecność przerzutów, łac. *tumor-nodes-metastases*):

T – wielkość guza pierwotnego: T — guz pierwotny; TX — brak możliwości oceny zaawansowania; T0 — brak guza

Cewka męska i żeńska

Ta — Nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty

Tis — Rak in situ

T1 — Guz naciekający pod nabłonkową tkankę łączną

T2 — Guz naciekający: ciało gąbczaste i/lub prostatę i/lub mięśnie okołocewkowe

T3 — Guz naciekający: ciała jamiste i/lub przekraczający torebkę stercza, przednią powierzchnię pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołu krokowego)

T4 — Guz nacieka inne organy sąsiadujące (pęcherz moczowy)

Rak urotelialny gruczołu krokowego

Tis — rak in situ cewki sterczowej, rak in situ przewodów wyprowadzających gruczołu krokowego

T1 — Guz naciekający pod nabłonkową tkankę łączną (przy raku cewki sterczowej)

T2 — Guz naciekający podścielisko gruczołu krokowego lub ciało gąbczaste lub mięśnie okołocewkowe

T3 — Guz nacieka ciała jamiste, przekracza torebkę gruczołu krokowego, szyję pęcherza (przez naciek z gruczołu krokowego)

T4 — Guz nacieka otaczające organy (pęcherz moczowy, odbytnicę)

N — regionalne węzły chłonne: NX — Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych; N0 — Bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; N1 — Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego; N2 — Przerzuty do licznych węzłów chłonnych

M — Przerzuty odległe: M0 — Bez przerzutów; M1 — Przerzuty odległe obecne

Stopień złośliwości w raku urotelialnym określamy jako: nieinwazyjny rak brodawkowy o niskim potencjale onkologicznym (ang. *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*, PUNLMP), low grade lub high grade. W rakach nie-urotelialnych w klasyfikacji: G1–G3.

Źródło: PTOK 2022

Epidemiologia

Rak cewki moczowej u mężczyzn występuje bardzo rzadko i diagnozowany jest najczęściej w piątej dekadzie życia. Pierwotny rak cewki moczowej u kobiet występuje czterokrotnie częściej i stanowi 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego u kobiet, jest diagnozowany w piątej i szóstej dekadzie życia, a 85% guzów występuje u kobiet rasy kaukaskiej.

Źródło: KRN 2021

Etiologia i patogenezą

Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania na raka cewki moczowej należą: przewlekłe procesy zapalne spowodowane zapaleniem cewki, zwężeniem cewki oraz choroby przenoszone drogą płciową (w tym infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), liszaj twardzinowy). Do czynników predysponujących u mężczyzn należy przewlekłe cewnikowanie, uretroplastyka i radioterapia, zaś u kobiet: uchyłki cewki moczowej oraz nawracające infekcje dróg moczowych.

Źródła: KRN 2021, PTOK 2022

Obraz kliniczny

U większości pacjentów (45-57%) obserwuje się objawy miejscowo zaawansowanej choroby nowotworowej. Najczęściej obserwuje się: dyzurię (ból w trakcie oddawania moczu), krwimocz (62%), wyczuwalny guz (52%), zatrzymanie moczu (48%), bóle miednicy (33%), przetoki (10%), ropnie (5%) oraz bóle w trakcie stosunku.

Źródła: PTOK 2022, KRN 2021

Diagnostyka

Rozpoznanie pierwotnego raka cewki moczowej opiera się na: badaniu klinicznym (zarówno cewki moczowej, jak i węzłów chłonnych), cytologii moczu (czułość w raku urotelialnym 55–59%), uretroskopii z biopsją (kleszczykami lub/i pętlą resektoskopu, ocena pęcherza w kierunku współistniejących nowotworów, ewentualnie pobranie wycinków z powierzchni cewki sterczowej przy podejrzeniu raka urotelialnego gruczołu krokowego). Celem uściślenia rozpoznania wykonuje się: rezonans magnetyczny (MRI) miednicy — ocena miejscowego stopnia zaawansowania oraz węzłów chłonnych w kierunku przerzutów oraz ocena skuteczności chemioterapii. Tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy oraz klatki piersiowej pozwala ocenić obecność przerzutów odległych. W odróżnieniu od pierwotnego raka prącia klinicznie powiększone węzły pachwinowe (zarówno powierzchniowe, jak i głębokie) lub miednicy często wykazują przerzuty. Z cewki przedniej u mężczyzn oraz 2/3 cewki dystalnej u kobiet spływ chłonki odbywa się właśnie do węzłów pachwinowych.

Rekomendowane badania diagnostyczne:

- Uretroskopia + cytologia moczu celem potwierdzenia raka cewki,
- Tomografia komputerowa: jama brzuszna, miednica oraz klatka piersiowa, do oceny przerzutów odległych,
- Rezonans magnetyczny miednicy — celem oceny stopnia zaawansowania oraz ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych

Źródło: PTOK 2022

Rokowanie

Rokowanie zależy od lokalizacji anatomicznej, rozmiaru guza i stopnia zaawansowania nowotworu. Powierzchnowe guzy w dystalnej części cewki moczowej u kobiet i mężczyzn są na ogół uleczalne. Jednak głęboko inwazyjne zmiany rzadko są uleczalne za pomocą jakiejkolwiek kombinacji terapii. U mężczyzn rokowanie w przypadku guzów dystalnej (zwisającej) cewki moczowej jest lepsze niż w przypadku guzów proksymalnej (opuszkowo-błoniastej) cewki moczowej i gruczołu krokowego, które zwykle występują w bardziej zaawansowanych stadiach. Podobnie, guzy dystalnej cewki moczowej zwykle występują we wcześniejszych stadiach u kobiet i mają lepsze rokowanie niż guzy proksymalne.

Źródło: NCI 2022

Przeżycie całkowite jednoroczne i pięcioletnie wynosi odpowiednio 71% i 54%, a specyficzne dla nowotworu pięcio- i dziesięcioletnie 68% i 60%. W Europie nie ma różnic pomiędzy płciami w okresie całkowitego przeżycia.

Do niekorzystnych czynników prognostycznych w pierwotnym raku cewki moczowej zalicza się:

- zaawansowany wiek (> 65 lat) i rasę czarną;
- stopień zaawansowania, stopień i zajęcie węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe;
- wielkość guza i proksymalne położenie guza;
- zakres leczenia chirurgicznego i sposób leczenia;
- rodzaj histopatologiczny guza;
- współistniejący rak pęcherza moczowego;
- lokalizację wznowy (cewkowa vs. nie-cewkowa).

Źródło: PTOK 2022

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2017-2022 (dane dla 2022 r. dotyczą okresu od stycznia do października) odnotowano odpowiednio 1 380, 1 455, 1 532, 1 544, 1 619 i 1 455 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C66 Nowotwór złośliwy moczowodu oraz 651, 574, 523, 417, 402 i 312 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C68 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (wraz z kodami rozszerzającymi).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba pacjentów, u których rozpoznano raka moczowodu oraz raka innych i nieokreślonych narządów moczowych w okresie 2017-październik 2022 r. [Źródło: baza SWIAD]

Rozpoznanie główne lub współistniejące)	Parametr	Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)					
		2017	2018	2019	2020	2021	I-X 2022*
Nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66 wraz z kodami rozszerzającymi)	Ogółem	1 380	1 455	1 532	1 544	1 619	1 455
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68 wraz z kodami rozszerzającymi)	Ogółem	651	574	523	417	402	312
Cewka moczowa (ICD-10: C68.0)	Ogółem	116	105	103	118	114	99
Gruczoły cewki moczowej (ICD-10: C68.1)	Ogółem	25	21	23	28	30	20
Zmiana przekraczająca granice układu moczowego (ICD-10: C68.8)	Ogółem	131	138	119	108	88	79
Układ moczowy, nieokreślony (ICD-10: C68.9)	Ogółem	185	204	183	175	148	123
Nowotwór złośliwy moczowodu oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C66, C68 wraz z kodami rozszerzającymi)	Ogółem	2812	2727	2661	2570	2465	2401
	Z nowym rozpoznaniem	1527	1494	1445	1281	1252	935

* na podstawie danych przekazanych przez NFZ wygenerowanych za rok 2022, w których brakuje informacji za listopad i grudzień – dane obejmują okres styczeń–październik 2022 r.

Poniżej przedstawiono liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C66 Nowotwór złośliwy moczowodu oraz C68 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (wraz z kodami rozszerzającymi), u których w latach 2017-2022 (dane dla 2022 r. dotyczą okresu od stycznia do października) stosowano substancje z katalogu chemioterapii, w tym gemcytabinę.

Według powyższych danych we wskazaniach objętych przedmiotowym zleceniem, od stycznia 2017 do października 2022 gemcytabina była stosowana odpowiednio u 27, 29, 36, 40, 46, 40 (niepowtarzające się numery PESEL).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg kodu ICD-10: C66, C68, C68.0, C68.1, C68.8, C68.9., u których stosowano substancje z katalogu chemioterapii [Źródło: baza SWIAD]

Liczba pacjentów	2017	2018	2019	2020	2021	I-X 2022*
Gemcitabinum	27	29	36	40	46	40
Acidum levofolinicum	-	-	-	1	-	-
Acidum zoledronicum	2	3	1	2	5	-
Aprepitantum	7	10	5	6	12	4

Liczba pacjentów	2017	2018	2019	2020	2021	I-X 2022*
Bendamustinum hydrochloridum	-	-	-	-	-	1
Calcii folinas	1	1	2	3	1	1
Capecitabinum	-	-	1	1	1	-
Carboplatinum	16	20	18	25	30	21
Cisplatinum	17	21	21	37	36	30
Cyclophosphamidum	1	2	2	-	1	-
Dacarbazinum	-	-	-	1	-	-
Darbepoetinum alfa	6	4	7	5	9	11
Dexamethasoni phosphas	-	5	6	6	4	6
Docetaxelum	-	-	-	-	1	-
Doxorubicinum	8	7	11	13	8	9
Epirubicini hydrochloridum	-	-	1	-	-	-
Epoetinum beta	1	2	1	-	-	-
Etoposidum	-	1	-	1	2	-
Filgrastimum	6	3	2	11	7	4
Fluorouracilum	1	1	2	4	1	2
Fulvestrantum	-	-	-	-	1	1
Ifosfamidum	-	-	2	2	1	1
Lanreotidum	1	-	-	-	-	-
Lipegfilgrastimum	-	-	3	3	-	-
Mesnum	-	-	2	2	1	1
Methotrexatum	6	3	2	4	4	2
Mitomycinum	5	2	3	-	-	-
Netupitantum, palonosetronum	2	4	6	22	17	15
Ondansetronum (o) 1 mg	2	2	1	7	2	2
Ondansetronum (p) 1 mg	36	52	57	53	65	54
Oxaliplatinum	-	-	3	2	-	-
Paclitaxelum	6	9	15	4	6	10
Pegfilgrastimum	3	6	12	8	10	11
Rasburicasum	-	-	-	-	-	1
Rituximabum	-	-	-	-	-	1
Vinblastini sulfas	8	5	-	-	-	-
Vincristini sulfas	1	1	-	-	1	-
Vinorelbinum	1	3	1	-	1	1

* na podstawie danych przekazanych przez NFZ wygenerowanych za rok 2022, w których brakuje informacji za listopad i grudzień – dane obejmują okres styczeń–październik 2022 r.

Skróty: o – doustnie (oral, per mouth); p – pozajelitowo (parenteral)

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianych wskazaniach.

W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, populacja pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 30% do 40% w zależności od wskazania. Uwzględniając wskazane przez eksperta: liczebności pacjentów tj. obecną liczbę chorych, nowe zachorowania oraz odsetki pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją, przedstawiona wielkość populacji docelowej wynosi w przybliżeniu:

- pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym moczowodu (kod ICD-10: C66): 106 (obecna liczba chorych), 66 (nowe zachorowania);
- pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym innych i nieokreślonych narządów moczowych (kod ICD-10: C68): 15 (obecna liczba chorych), 10 (nowe zachorowania);
- pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem cewki moczowej (kod ICD-10: C68.0): 30 (obecna liczba chorych), 20 (nowe zachorowania);
- pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem gruczołu cewki moczowej (kod ICD-10: C68.1): 30 (obecna liczba chorych), 20 (nowe zachorowania);
- pacjenci ze zdiagnozowaną zmianą przekraczającą granice układu moczowego (kod ICD 10: C68.8): 30 (obecna liczba chorych), 20 (nowe zachorowania);
- pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem układu moczowego nieokreślonego (kod ICD-10: C68.9): 30 (obecna liczba chorych), 20 (nowe zachorowania).

Szczegóły otrzymanej opinii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Szacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji objęta leczeniem

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Nowotwór złośliwy moczowodu (kod ICD 10: C66)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 266
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 166
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 40%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (kod ICD-10: C68)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 50
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 34
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
Cewka moczowa (kod ICD-10: C68.0)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 65
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
Gruczoły cewki moczowej (kod ICD 10: C68.1)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 65
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
Zmiana przekraczająca granice układu moczowego (kod ICD 10: C68.8)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 65

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
Układ moczowy, nieokreślony (kod ICD 10: C68.9)	
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 100
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 65
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 30%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	KRN-2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny

Skróty: KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

W ramach dodatkowego pytania poproszono ekspertów o określenie zmian liczebności populacji leczonej gemcytabiną po rozszerzeniu zakresu refundacji o wnioskowane wskazania. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż, wskazała, że *do tej pory Gemcytabina w katalogu rozliczana była tylko dla C64, C65 i C67, również w C80 – dla nowotworów złośliwych bez umiejscowienia. We wnioskowanych wskazaniach, częstość występowania jest bardzo mała, tym bardziej, że wskazanie gemcytabiny dotyczyłoby jeszcze mniejszej liczby chorych, bo w drugim rzucie. W pierwszej linii leczenia zawsze preferowane będą pochodne cisplatyny.*

W toku prac zwrócono się także z dodatkowym pytaniem do prof. Piotra Potemskiego – zapytano jaki wpływ na liczebność populacji leczonej gemcytabiną będzie miało rozszerzenie listy wskazań o wnioskowane kody ICD-10 (C66, C68). Prof. Potemski wskazał, że *rozpoznanie C66 i C68 stanowią ok. kilku procent raków urotelialnych w ogóle (...), dodając przy tym, iż powyższe rozpoznania mogą być prawdopodobnie kodowane w ramach innych wskazań objętych finansowaniem. Nie sadzę zatem aby zwiększenie liczby było w ogóle zauważalne na poziomie wydatków na lek.*

Prof. Krzakowski w swoim stanowisku wskazał, że *„(...)liczba chorych z rozpoznaniami ICD-10 C66 i C68 nie przekroczy 5% dotychczasowej populacji osób leczonych z udziałem chemioterapii zawierającej pochodną platyny i gemcytabiny (...)”.*

4. Interwencja oceniana

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej gemcytabina. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.) ze środków publicznych w Polsce refundowane są 2 leki zawierające tę substancję: Gemcytabinum Accord i Gemsol (lek oryginalny), które są dostępne w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Leki te refundowane są w ramach katalogu chemioterapii: C.28.

Tabela 5. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających gemcytabinę

Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 2, 10 i 20 ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 5, 25 i 50 ml
Kod ATC	L01BC05
Substancja czynna	gemcytabinum
Droga podania	Infuzja dożylna
Dawkowanie	<p>Z uwagi na brak dawkowania we wnioskowanych jednostkach chorobowych, przedstawiono dawkowanie dla raka pęcherza (najbardziej zbliżona jednostki chorobowej do jednostek analizowanych)</p> <p>Rak pęcherza:</p> <p><i>Terapia skojarzona: Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie w ciągu 30 minut. Dawkę należy podawać w dniach 1., 8. i 15. cyklu 28-dniowego w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po gemcytabinie lub w 2. dniu 28-dniowego cyklu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</i></p>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu choroby w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadiuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania
Zakres wskazań objętych refundacją*	<p>W ramach chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> C.28 <ul style="list-style-type: none"> Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64), w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67) Trójkąt pęcherza moczowego (ICD-10: C67.0) Szczyt pęcherza moczowego (ICD-10: C67.1) Ściana boczna pęcherza moczowego (ICD-10: C67.2) Ściana przednia pęcherza moczowego (ICD-10: C67.3) Ściana tylna pęcherza moczowego (ICD-10: C67.4) Szyja pęcherza moczowego (ICD-10: C67.5) Ujście pęcherza moczowego (ICD-10: C67.6) Moczownik (ICD-10: C67.7) Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego (ICD-10: C67.8) Pęcherz moczowy, nieokreślony (ICD-10: C67.9)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych (ICD-10: C76) ○ Miednica (ICD-10: C76.3) ○ Inne niedokładnie określone umiejscowienie (ICD-10: C76.7) ○ Zmiana przekraczająca granicę innych i niedokładnie określonych umiejscowień (ICD-10: C76.8) ○ Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).</p> <p>Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p>
Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego	<p>EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach Austria</p>
Dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabinum Accord – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 maja 2012 r. • Gemsol – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 2011 r.

*W tabeli przedstawiono zakres wskazań objętych refundacją najbardziej zbliżony do przedmiotu zlecenia. Pełny zakres wskazań dla gemcytabiny znajduje się załączniku nr 12.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Gemsol (data ostatniej aktualizacji: 09.09.2020 r.)

Skróty: dCTP – trifosforan deoksycytydyny; DNA – kwas deoksynukleinowy; dFdC - difluorodeokscytydina, gemcytabina; dFdCDP – difosforan gemcytabiny; dFdCTP – trifosforan gemcytabiny

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna gemcytabina nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanych lub zbliżonych wskazaniach.

5. Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinię od eksperta klinicznego dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w zakresie aktualnie najczęściej stosowanych technologii we wnioskowanych wskazaniach wymienia cisplatynę lub karboplatinę. Wprowadzenie zmiany polegającej na umożliwieniu stosowania gemcytabiny we wnioskowanych schematach spowoduje redukcję liczby pacjentów leczonych DDP/CARBO oraz MVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna, ang. *methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin*) na rzecz gemcytabiny.

Szczegóły otrzymanej opinii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do stosowania gemcytabiny we wskazaniach z proponowanych zmian do załącznika C.28.

Pytanie		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne		<p>We wnioskowanych wskazaniach aktualnie stosowane technologie medyczne to:</p> <ul style="list-style-type: none"> MVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna, ang. <i>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin</i>) DDP/CARBO (DDP – cisplatyna; CARBO – karboplatyna) GEM (gemcytabina)
Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> MVAC: 20% DDP/CARBO: 80% GEM: 0
	W przypadku wprowadzenia zmian w załączniku C.28	<ul style="list-style-type: none"> MVAC: 10% DDP/CARBO: 60% GEM: 30%
Technologia najtańsza		DDP/CARBO
Technologia najskuteczniejsza		DDP/CARBO
Czy proponowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych wpłynie na koszty ponoszone przez NFZ?		Nie powinno, gdyż będzie redukcja w stosowaniu innych schematów
Jakie dawkowanie i częstotliwość podania zaproponowałyby Państwo dla gemcytabiny w analizowanych wskazaniach (proszę o uwzględnienie skojarzeń oraz linii leczenia)		<ul style="list-style-type: none"> nowotwór złośliwy moczowodu (kod ICD-10: C66) w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (kod ICD-10: C68) w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni cewka moczowa (kod ICD-10: C68.0) w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni gruczoły cewki moczowej (kod ICD-10: C68.1) w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni zmiana przekraczająca granice układu moczowego (kod ICD 10: C68.8) w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień

Pytanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
	<p style="text-align: center;"><i>DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>układ moczowy, nieokreślony (kod ICD-10: C68.9)</i> <p style="text-align: center;"><i>w monoterapii Gem 1000 mg/m² i.v. 1,8,15 dzień co 28 dni</i> <i>w terapii skojarzonej Gem 1000mg/m² i.v. 1,8,15 dzień</i> <i>DDP 75 mg/m² i.v. 1 dzień co 28 dni</i></p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie widzę</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Chorzy w dobrym stanie wydolności wg WHO 0-1</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Chorzy w stanie wydolności WHO =3</i>

Skróty: DDP - cisplatyna; Gem – gemcytabina; i.v. – podanie dożylne; MVAC – schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna (ang. *methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin*); WHO – Światowa Organizacja zdrowia (ang. *World Health Organization*)

W toku prac zwrócono się z dodatkowym pytaniem do prof. Piotra Potemskiego – zapytano o terapie aktualnie stosowane we wnioskowanych wskazaniach oraz jakie terapie mogłyby stanowić alternatywę dla terapii gemcytabiną. W ramach odpowiedzi prof. Potemski wskazał, że *chorzy na zaawansowanego raka urotelialnego niezależnie od pierwotnego ogniska (pęcherz, cewka, moczowód itd.) otrzymują taki sam schemat chemioterapii – może to być skojarzenie związku platyny z gemcytabiną lub z innymi lekami (zwykle schemat (HD)M-VAC, w którym poza cisplatyną znajduje się doksorubicyna, metotreksat i winblastyna). W leczeniu paliatywnym tj. w chorobie nieoperacyjnej częściej stosowany jest schemat dwulekowy z gemcytabiną. Prof. Potemski zaznaczył, że istnieje możliwość pominięcia winblastyny w schemacie (HD)M-VAC albo zastąpienia jej winkrystyną – to ostatnie jest jednak raczej rzadko praktykowane.*

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – <https://www.asco.org>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) – <https://esgo.org>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – <https://www.nccn.org>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – <https://ptok.pl>
- European Association of Urology (EAU) – <https://uroweb.org>

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 lipca 2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych opublikowanych w ciągu ostatnich 5-ciu lat (od 2018 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów: EAU (A) 2023, EAU (B) 2023, ESMO 2021, NCCN 2023, PTOK 2022 i SITC 2021.

Europejskie wytyczne EAU (A) 2023 przedstawiają odrębne zalecenia dotyczące nowotworu złośliwego cewki moczowej, w których wskazuje na zasadność stosowania schematów zawierających cisplatynę w leczeniu przedoperacyjnym. Przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat preferencyjnych schematów.

Wytyczne EAU (B) 2023 wspólnie ujmują nowotwory górnych dróg moczowych (UTUC) – nie wprowadzono podziału na raka moczowodu i miedniczki nerkowej. Stosowanie gemcytabiny w schematach skojarzonych z cisplatyną albo karboplatyną jest zalecane w leczeniu systemowym pierwszej linii przerzutowego UTUC. Wskazano również, iż pacjentom PD-L1 pozytywnym należy oferować pembrolizumab albo atezolizumab. Brak jest rekomendacji dla stosowania gemcytabiny w dalszych liniach leczenia.

Autorzy ESMO 2021 również wspólnie ujmują leczenie raka moczowodu i miedniczki nerkowej. Wskazują, że leczenie systemowe zaawansowanego UTUC powinno być takie same jak raka pęcherza moczowego. Schematy te są oparte na terapii związkami platyny skojarzonej z gemcytabiną, zaznaczając, że awelumab może być używany w tych przypadkach jako terapia podtrzymująca.

Wytyczne NCCN 2023 rozróżniają schematy leczenia w raku cewki moczowej oraz moczowodu, dzieląc go na części górną, środkową i dystalną. Gemcytabina jest rekomendowana jako jedna z części dostępnych schematów w prawie wszystkich liniach leczenia nowotworów moczowodu i cewki moczowej oprócz dopęcherzowej terapii UTUC oraz przy wcześniejszym stosowaniu terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny. Najczęściej stosuje się ją w skojarzeniu z cisplatyną albo karboplatyną. Przy czym, schematy z zastosowaniem karboplatyny nie są zalecane w leczeniu neoadjuwantowym. Jako podstawową opcję terapeutyczną oprócz schematu GEM + CIS stosowaną w terapii neoadjuwantowej i I linii leczenia systemowego wskazuje się również schemat ddMVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki).

Polskie wytyczne PTOK 2022 w większości wypadków nie różnicują leczenia chemioterapią raka pęcherza moczowego i raka górnych dróg moczowych, lecz opisują zbiorczo jako zalecenia dotyczące leczenia raka urotelialnego. W zakresie systemowej chemioterapii I linii zalecane są schematy gemcytabina z cisplatyną oraz ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF)). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną. W leczeniu raka cewki moczowej, wspomniano o możliwości stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny, bez wyszczególnienia substancji czynnych.

Najważniejsze informacje w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2023 (A) (Europa)	<u>Leczenie przedoperacyjne miejscowo zaawansowanego raka cewki moczowej chemioterapią bazująca na cisplatynie</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> u części autorów możliwy jest potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Association of Urology</p>	<p>Przedoperacyjna chemioterapia bazująca na cisplatynie, może prowadzić do wydłużonego przeżycia, w porównaniu do samej chemioterapii lub chemioterapii pooperacyjnej (poziom dowodów 3, rekomendacja słaba). W przypadku miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego, należy oferować skojarzenie radioterapii z chemioterapią uwrażliwiającą na radioterapię jako leczenie ostateczne w celu zachowania narządów płciowych (poziom dowodów 3, rekomendacja słaba). Należy oferować operacje oszczędzające albo radioterapię u pacjentów z nawrotowym rakiem cewki moczowej (rekomendacja słaba). Należy oferować wycięcie pachwinowych węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem przy ograniczonych pozytywnych węzłach chłonnych (ang. limited LN-positive urethral SCC) - rekomendacja słaba.</p> <p>W przypadku raka T3-T4 i N0 należy stosować chemioterapię neoadjuwantową lub radioterapię adjuwantową wraz z leczeniem operacyjnym. W przypadku raka T3-T4 N1-N2 należy stosować chemioterapię neoadjuwantową wraz z terapią konsolidacyjną lub chemioradioterapię. W przypadku odległych przerzutów, należy oferować terapię systemową.</p> <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines</i></p>
<p>EAU 2023 (B) (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> u części autorów możliwy jest potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Association of Urology</p>	<p>Autorzy wytycznych opisują wspólnie leczenie UTUC (nowotwór złośliwy moczowodu oraz miedniczki nerkowej, ang. <u>upper tract urinary carcinoma</u>), bez rozróżnienia na raka moczowodu i miedniczek nerkowych.</p> <p><u>Leczenie UTUC</u> Należy oferować pacjentom z rakiem typu pT2-T4 lub pN+ po radykalnej nefrektomii chemioterapię adjuwantową bazującą na platynie (zalecenie silne) oraz dostarczenie pooperacyjnej chemioterapii do pęcherza moczowego w celu zmniejszenia wskaźnika nawrotu nowotworu. Należy zaproponować niwolumab w terapii adjuwantowej u pacjentów nie mogących przyjmować albo którzy odmówili leczenia chemioterapią adjuwantową bazującą na platynie dla raka \geqpT3 lub pN+ po radykalnej nefrektomii albo \geqypT2 lub ypN+ po chemioterapii neoadjuwantowej poprzedzającej radykalną nefrektomię (zalecenie słabe).</p> <p><u>Kliniczne miejscowo-regionalne przerzuty UTUC do węzłów chłonnych</u> Pacjentom z rakiem UTUC N+ należy oferować chemioterapię pierwszej linii. W przypadku odpowiedzi ze strony raka albo stabilnej choroby możliwe jest podanie awelumabu. W przypadku progresji choroby, możliwe jest leczenie drugą linią chemoterapii, jak w przypadku choroby przerzutowej.</p> <p><u>Odległe przerzuty UTUC – leczenie systemowe pierwszej linii</u> Pacjenci, u których możliwe jest leczenie chemioterapią opartą na cisplatynie Standardowym leczeniem miejscowo zaawansowanego albo przerzutowego raka jest chemioterapia bazująca na platynie – najczęściej stosuje się gemcytabinę + cisplatyna (u pacjentów, u których eGRF >45 ml/min) (zalecenie silne). Nie jest zalecane stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych z lub bez chemioterapii bazującej na platynie. Pacjenci, u których nie jest możliwe leczenie chemioterapią opartą na cisplatynie Zalecane jest stosowanie chemioterapii opartej na karboplatynie – najczęściej stosuje się gemcytabinę + karboplatyna (zalecenie silne). Pacjentom PD-L1 pozytywnym należy oferować pembrolizumab albo atezolizumab.</p> <p><u>Odległe przerzuty UTUC – terapia podtrzymująca po leczeniu pierwszej linii chemioterapią bazującą na platynie</u> U pacjentów z całkowitą albo częściową odpowiedzią na leczenie albo chorobą stabilną po 4-6 cyklach chemioterapii bazującej na platynie (karboplatyna + gemcytabina albo cisplatyna + gemcytabina), zaleca się terapię podtrzymującą awelumabem (zalecenie silne).</p> <p><u>Odległe przerzuty UTUC – leczenie systemowe drugiej i trzeciej linii</u> W drugiej linii, leczenie pembrolizumabem wykazało lepszą odpowiedź ze strony guza niż chemioterapia drugiej linii (paklitaksel, docetaksel albo winflunina) (zalecenie silne). W drugiej linii, należy oferować enfortumab wedotyny pacjentom leczonych wcześniej platyną, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii inhibitorami PD-1 albo PD-L1 (zalecenie silne). W przypadku niemożności podania immunoterapii albo chemoterapii skojarzonej, możliwe jest podanie winfluniny w drugiej albo trzeciej linii leczenia (zalecenie silne). Należy oferować pacjentom platynoopornym z mutacjami w <i>FGFR2/3</i> albo fuzją <i>FGFR3</i> erdafitinib w kolejnych liniach leczenia (zalecenie słabe).</p> <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2021 (Europa) <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> nie przedstawiono</p>	<p><i>i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines</i></p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z UTUC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa dla pacjentów z nowotworami w stopniu zaawansowanym powinna być taka sama jak w przypadku raka pęcherza moczowego (IV, B), włączając w to chemoterapię adjuwantową opartą na cisplatynie (II, C). • Nie rekomenduje się chemoterapii adjuwantowej zawierającej karboplatynę (II, D). • Nie zaleca się stosowania inhibitorów punktów kontrolnych. <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego albo przerzutowego raka urotelialnego</u></p> <p>Pacjenci, u których możliwe jest leczenie chemioterapią opartą na cisplatynie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia bazująca na cisplatynie (I, A), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem, w przypadku braku progresji choroby (I, A). <p>Pacjenci, u których nie jest możliwe leczenie chemioterapią opartą na cisplatynie</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + karboplatyna (II, B), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem, w przypadku braku progresji choroby (I, A). • atezolizumab albo pembrolizumab u pacjentów z rakami PD-L1 pozytywnymi (III, B). <p><u>Leczenie nawrotowego albo przerzutowego raka urotelialnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (I, A) • atezolizumab (II, B- III, C) • erdafitinib (III, B) • chemioterapia może być uważana za BSC, gdy nie ma innych opcji (winflunina (II, C), taksany (III, C)) <p><u>Leczenie nawrotowego raka urotelialnego po pierwszej linii leczenia monoimmunoterapią</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • enfortumab wedotyny (III, B) • chemioterapia oparta na związkach platyny (IV, B) <p><u>Leczenie nawrotowego raka urotelialnego po chemioterapii i immunoterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • enfortumab wedotyny (I, A) • erdafitinib, u pacjentów z mutacją w genie FGFR (III, B) • chemioterapia zamiast BSC (IV, B) • taksany albo winflunina - powtórna chemioterapia, w przypadku nawrotu i wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji
<p>NCCN 2023 (USA) <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zgłosiła konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> nie przedstawiono</p>	<p><u>Indukcyjna chemioterapia dopęcherzowa (adjuwantowa) albo terapia BCG</u></p> <p>Rak cewki moczowej typu Tis, Ta i T1 – terapia po zabiegu TUR <u>Najczęściej stosowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BCG + mitomycyna + gemcytabina <p><u>Preferowane alternatywne schematy w przypadku braku BCG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mitomycyna • gemcytabina <p>Komentarz: Rozpoczęcie leczenia po 3-4 tygodniach od TURBT (przezcewkowa resekcja guza, ang. <i>transurethral resection of bladder tumour</i>), nie ma pewności co do stosowania terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Dopęcherzowa terapia w leczeniu raków górnych dróg moczowych</u> Rak moczowodu 1) część górna 2) środkowa, 3) dystalna. <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mitomycyna (aplikacja żelu do moczowodu) <p><u>Terapia systemowa w leczeniu raka urotelialnego</u></p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa:</u> Rak cewki moczowej typu T2 (u mężczyzn: rak umiejscowiony w opuszcce cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2. Rak cewki moczowej typu T3 i T4, podtyp cN0 (tylko rak urotelialny) Rak moczowodu 1) część dystalna, 2) część górna <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DDMVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki, ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin</i>) wraz z czynnikami wzrostu przez 3-6 cykli <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina i cisplatyna przez 4 cykle

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <p><u>Brak stosowania wcześniej terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny.</u> Rak cewki moczowej typu T2 (u mężczyzn: rak umiejscowiony w opuszcce cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2. Rak moczowodu typ pT3, pT4 i pN+ <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DDMVAC wraz z czynnikiem wzrostu przez 3-6 cykli <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina i cisplatyna przez 4 cykle • niwolumab (kategoria 2B dla pacjentów z rakiem moczowodu) <p><u>Wcześniejsze stosowanie terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny.</u> Rak cewki moczowej typu T2 (u mężczyzn: rak umiejscowiony w opuszcce cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2. Rak moczowodu typ ypT2-ypT4 albo ypN+ <u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab <p>Komentarz: W przypadku raka cewki moczowej, chemioterapia neoadjuwantowa jest preferowana w porównaniu do terapii adjuwantowej ze względu na wyższy poziom dowodów. Preferowany jest cykl 21-dniowy dla schematu gemcytabina/cisplatyna.</p> <p><u>Pierwsza linia terapii systemowej u pacjentów z chorobą miejscową zaawansowaną albo z przerzutami (stadium IV) raka urotelialnego.</u> Nawrotowy rak cewki moczowej typu T2: 1) u kobiet, 2) u mężczyzn: a) rak umiejscowiony w części zwisającej cewki moczowej, z pozytywnym, jak i negatywnym marginesem, b) rak umiejscowiony w opuszcce cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2 oraz pT1/pT2 i pN0. Pierwotny i nawrotowy (kategoria 2B) rak cewki moczowej typu T3 i T4, podtyp cN1/cN2. Nawrotowy rak cewki moczowej typu T3 i T4, podtyp cN0. Przerzutowy rak moczowodu. Przerzutowy rak cewki moczowej (odległe przerzuty).</p> <p><u>Pacjenci, u których możliwe jest stosowanie cisplatyny</u> <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + cisplatyna (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1), • schemat DDMVAC+ czynniki wzrostu (kategoria 1), a następnie terapię podtrzymującą awelumabem (kategoria 1). <p><u>Pacjenci, u których nie jest możliwe stosowanie cisplatyny</u> <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + karboplatyna, a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (tylko w przypadku braku progresji przy leczeniu pierwszej linii opartej na związkach platyny) (kategoria 1), • pembrolizumab (u pacjentów, u których nie można zastosować platyny) • pembrolizumab + enfortumab wedotyny <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina, • gemcytabina + paklitaksel, • atezolizumab (u pacjentów PD-L1(+)) (kategoria 2B), <p><u>Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym PS) (kategoria 2A), • atezolizumab (u pacjentów, u których nie ma możliwości stosowania chemoterapii opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1 (kategoria 3). <p><u>Druża linia terapii systemowej u pacjentów z chorobą miejscową zaawansowaną albo z przerzutami (stadium IV) raka urotelialnego (po leczeniu związkami platyny albo inną chemioterapią).</u> Nawrotowy rak cewki moczowej typu T2: 1) u kobiet, 2) u mężczyzn: a) rak umiejscowiony w części zwisającej cewki moczowej, z pozytywnym jak i negatywnym marginesem, b) rak umiejscowiony w opuszcce cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2 oraz pT1/pT2 i pN0. Nawrotowy rak cewki moczowej typu T3 i T4, podtyp cN0 oraz cN1/cN2. Przerzutowy rak cewki moczowej (odległe przerzuty). Przerzutowy rak moczowodu.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (kategoria 1 w przypadku wcześniejszego leczenia platyną) <p><u>Alternatywne preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • checkpoint inhibitor (inhibitory punktów kontrolnych) <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab ○ awelumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • erdafitinib • enfortumab wedotyny <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel albo docetaksel • gemcytabina, • pembrolizumab + enfortumab wedotyny (kategoria 2 B) <p><u>Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina • gemcytabina + paklitaksel • gemcytabina + cisplatyna • DDMVAC z czynnikami wzrostu <p><u>Chemioterapia uwrażliwiająca na radiację w leczeniu raka urotelialnego.</u> Nawrotowy rak cewki moczowej typu T2: 1) u kobiet, 2) u mężczyzn: a) rak umiejscowiony w części zwisającej cewki moczowej, z pozytywnym marginesem, b) rak umiejscowiony w opuszcze cewki moczowej, z podtypem pT3/pT4 albo pN1/pN2 Pierwotny i nawrotowy rak cewki moczowej typu T3 i T4, o podtypie cN0 oraz cN1/cN2</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna • gemcytabina w niskich dawkach • 5-FU + mitomycyna <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + 5-FU • cisplatyna + paklitaksel <p><u>Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • taksany (docetaksel albo paklitaksel) (kategoria 2B) • 5-FU (kategoria 2B) • kapecytabina (kategoria 3) <p>Uwagi: Karboplatyna nie wykazuje odpowiednich właściwości uwrażliwiających na radioterapię i nie powinna być stosowana zamiennie z cisplatyną. W wybranych przypadkach schematy te mogą być stosowane w terapii paliatywnej.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> Kategorie dowodów i konsensusu</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. • 2A – Zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. • 2B – Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. • 3 – Zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania, czy dana interwencja jest właściwa. <p>(Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej)</p> <p><u>Kategorie preferencji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowana interwencja – Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach, przystępności ceny. • Inna zalecana interwencja – Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach. • Interwencje użyteczne w wybranych okolicznościach – Inne interwencje, które można zastosować w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniami).
<p>PTOK 2022 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Astellas, Merck, MSD, Roche, AstraZeneca, BMS.</p>	<p><u>Autorzy wytycznych w większości wypadków nie różnicują leczenia chemioterapią raka moczowodów i raka górnych dróg moczowych, lecz opisują zbiorczo jako zalecenia dotyczące leczenia raka urotelialnego.</u></p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia przedoperacyjna jest standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (I, A). • Schematy jednolekowe lub z zastosowaniem karboplatyny w miejsce cisplatyny nie powinny być stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (I, A). • Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego raka przerzutowego, wywodzącego się z dróg moczowych jest schemat DDMVAC (I, A). • Opcjonalne schematy leczenia przedoperacyjnego to AAMVAC oraz cisplatyna + gemcytabina. • W przypadku chorych z cechą cN0 w leczeniu operacyjnym należy zastosować 3–4 kursy chemioterapii ze zintensyfikowaną dawką (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych z cechą N+ w leczeniu przedoperacyjnym należy zastosować 6 kursów chemioterapii ze zintensyfikowanym dawkowaniem (III, B). • Leczenie przedoperacyjne nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A). <p>Adjuwantowa terapia systemowa w leczeniu raków UTUC w typie pT2-T4 N0-3 M0. Rekomenduje się schemat cisplatyna/karboplatyna z gemcytabiną – 4 cykle, należy rozpocząć w ciągu 90 dni od nefrourektomii.</p> <p>Leczenie uzupełniające z wykorzystaniem immunoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się adjuwantową chemioterapię systemową opartą o cisplatynę chorym po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, B). • Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znamiennej rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby (I, A). • Rekomenduje się chemioterapię uzupełniającą opartą o schemat cisplatyna + gemcytabina lub karboplatyna + gemcytabina (w przypadku GFR < 50 ml/min) u chorych na raka urotelialnego górnych dróg moczowych, którzy nie otrzymali neoadjuwantowej chemioterapii (II, A). • Rekomenduje się udział w badaniach klinicznych nad rolą okołoperacyjnej terapii systemowej. <p>Pierwsza linia leczenia systemowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). • W razie braku przeciwwskazań w pierwszej linii leczenia zalecane są schematy chemioterapii oparte o cisplatynę (cisplatyna + gemcytabina, HDMVAC + G-CSF) (I, A). • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną (I, B). • U chorych, którzy uzyskali co najmniej stabilizację po chemioterapii pierwszej linii opartej o gemcytabinę w skojarzeniu z pochodną platyny, wskazane jest zastosowanie leczenia podtrzymującego awelumabem (I, A). • U chorych na raka urotelialnego ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można zastosować w pierwszej linii leczenia atezolizumab lub pembrolizumab (II, B). • U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A). <p>Druża linia leczenia systemowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A). • Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest enfortumab wedotin (I, A). • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotin (I, A) lub monoterapię paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (I, B). • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku, kiedy nie ma możliwości zastosowania immunoterapii z użyciem enfortumabu wedotinu, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B). <p>Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego raka cewki moczowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Włączenie chemioterapii w oparciu o cisplatynę przed leczeniem chirurgicznym poprawia wyniki leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem cewki moczowej. • – Radioterapia i chemioterapia w miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym cewki moczowej: przy wznowie miejscowej należy stosować leczenie chirurgiczne lub radioterapię. <p>Poziomy jakości dowodów naukowych I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — wskazania określone indywidualnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SITC 2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z mUC (zaawansowany lub przerzutowy nowotwór urotelialny, ang. <i>locally advanced or metastatic urothelial cancer</i>), obejmujący pęcherz moczowy, cewkę moczową i UTUC.</u></p> <p>Pacjenci z rakami PD-L1 negatywnymi powinni mieć oferowane leczenie schematami opartymi na karboplatynie. Pacjenci z rakami PD-L1 pozytywnymi powinni mieć oferowane leczenie schematami opartymi na karboplatynie lub inhibitorem punktów kontrolnych.</p> <p>Pacjenci, u których możliwe jest stosowanie cisplatyny</p> <p><u>Zalecany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia oparta na związkach platyny <p><u>W przypadku braku progresji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • awelumab w terapii podtrzymującej (L2) <p><u>W przypadku progresji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (L2) • awelumab • niwolumab <p>Pacjenci z guzami PDL-1 pozytywnymi, u których nie jest możliwe stosowanie cisplatyny</p> <p><u>Zalecany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab (L2) • pembrolizumab (L2) <p>Pacjenci z guzami PDL-1 negatywnymi, u których nie jest możliwe stosowanie cisplatyny</p> <p><u>Zalecany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia bazująca na karboplatynie <p>Pacjenci, u których nie jest możliwe stosowanie cisplatyny ani karboplatyny</p> <p><u>Zalecany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab • pembrolizumab <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>L1 – przegląd systematyczny lub meta-analiza L2 – randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne z dramatycznym efektem L3 – nierandomizowane badania, badania kohortowe lub badania obserwacyjne (follow-up) L4 – serie przypadków, przypadki z kontrolą, historycznie kontrolowane badania L5 – wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania</p> <p>brak wskazanego poziomu dowodów oznacza konsensus ekspertów</p>

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych gemcytabiny we wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8.08.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *gemcitabine*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania gemcytabiny we wskazaniach nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66) oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68 wraz z podkodami).

7. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 8. Zestawienie komparatorów dla gemcytabiny we wskazaniu nowotwór moczowodów i cewki moczowej

<p>Schemat z intensyfikacją (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)</p> <p>MVAC dawki</p>	<p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, chemioterapia raka moczowodów i cewki moczowej opiera się przede wszystkim na stosowaniu pochodnych platyny, szczególnie cisplatyny w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.</p> <p>Leczenie systemowe może obejmować terapię neoadjuwantową i adjuwantową – jako uzupełnienie innych metod leczniczych; jest także standardem postępowania w stadium nieresekcyjnym lub przerzutowym.</p> <p>Gemcytabina stanowi podstawowy chemioterapeutyk stosowany w leczeniu skojarzonym z pochodnymi platyny w ocenianym wskazaniu.</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród zalecanych schematów w wytycznych PTOK 2022 i NCCN 2023 stosowanych w chemioterapii neoadjuwantowej wymieniany jest schemat ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki, ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin</i>) wraz z czynnikami wzrostu) lub schemat cisplatyna + gemcytabina. Nie zaleca się stosowania chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii cisplatiną. Wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania niwolumabu. <p><u>Chemioterapia adjuwantowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych kwalifikujących się do chemioterapii adjuwantowej jako podstawowe schematy wskazuje się schemat cisplatyna + gemcytabina (PTOK 2022, NCCN 2023, ESMO 2021, EAU 2023) oraz schemat ddMVAC (PTOK 2022, NCCN 2023). U chorych, u których nie jest możliwe stosowanie cisplatyny, zalecany jest schemat gemcytabina + karboplatyna (PTOK 2022, NCCN 2023, ESMO 2021). Wytyczne NCCN 2023 wskazują również na możliwość zastosowania pembrolizumabu i atezolizumabu. <p><u>Chemioterapia systemowa nieresekcyjnego i przerzutowego raka urotelialnego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z wytycznymi NCCN 2023, PTOK 2022, ESMO 2021 zalecane jest leczenie systemowe z wykorzystaniem schematu gemcytabina + cisplatyna lub schematu HD-MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatiną zalecane jest głównie zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną. Wytyczne NCCN 2023, EAU 2023 ESMO 2021 wskazują również na możliwość zastosowania pembrolizumabu. <p>W opinii Prof. Piotra Potemskiego wskazano, iż (...) <i>chorzy na zaawansowanego raka urotelialnego niezależnie od pierwotnego ogniska (pęcherz, cewka, moczowód itd.) otrzymują taki sam schemat chemioterapii – może to być skojarzenie związku platyny z gemcytabiną lub z innymi lekami (zwykle schemat (HD)M-VAC, w którym poza cisplatiną znajduje się doksorubicyna, metotreksat i winblastyna.</i></p> <p>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż w przekazanej opinii jako technologie aktualnie stosowane we wnioskowanych wskazaniach wymienia głównie cisplatinę lub karboplatynę lub terapię MVAC. Należy jednak zauważyć, iż winblastyna ujęta w schemacie ddMVAC nie podlega obecnie refundacji. Przy czym, w korespondencji z prof. Potemskim uzyskano informację o możliwości pominięcia winblastyny w powyższym schemacie albo zastąpienia jej winkrystyną (rzadziej praktykowane).</p> <p>Biorąc powyższe pod uwagę jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z intensyfikacją dawki).</p>
---	---

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny we wskazaniach stanowiących rozszerzenie refundowanych kodów ICD-10 w ramach katalogu chemioterapii tj.:

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony

wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 2-3.08.2023 r.

Zdecydowano, że do analizy zostaną włączone najnowsze publikacje z ostatnich 5 lat tj. opublikowane po 2018 r. Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.5 niniejszego opracowania.

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nowotworem moczowodu, cewki moczowej, gruczołu cewki moczowej <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań dla analizowanego problemu zdrowotnego do analizy włączano badania obejmujące szerszą populację tj. pacjenci z nowotworem układu moczowego.</p>	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny <p>Nie ograniczono wyszukiwania do linii leczenia oraz rodzaju terapii (systemowa/ okołoperacyjna (adjuwantowa /neoadjuwantowa))</p>	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w pełnym tekście; • publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub listu; • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

8.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu

Przedmiotem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności gemcytabiny w rozpoznaniach pozarejestacyjnych określonych kodami ICD-10: C66 nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych wraz z podkodami.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań wysokiego poziomu wiarygodności bezpośrednio odnoszących się do leczenia nowotworu moczowodu. Z tego względu zdecydowano, iż do raportu zostaną włączone badania z najwyższego poziomu wiarygodności obejmujące szerszą populację niż wnioskowaną tj. pacjenci z nowotworem urotelialnym lub z nowotworem urotelialnym górnego odcinka układu moczowego, w których populacja pacjentów z nowotworem moczowodu nie przekraczała ok. 15%. Powyższe podejście znajduje uzasadnienie w polskich wytycznych klinicznych, w których nie różnicuje się sposobu leczenia względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu, a zbiorczo wskazują zalecenia dotyczące leczenia raka urotelialnego. Co więcej prof. Piotr Potemski w opinii udzielonej MZ dot. rozszerzenia kodów ICD-10 gemcytabiny wskazał, iż *chorzy na zaawansowanego raka urotelialnego niezależnie od pierwotnego ogniska (pęcherz, cewka, moczowód itd.) otrzymują taki sam schemat chemioterapii.*

Leczenie systemowe:

Do niniejszego opracowania włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą dotyczące:

- Bloudek 2023 – leczenia I linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu urotelialnego;
- Freshwater 2019 – oceny odpowiedzi na leczenie I linii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną;
- Janisch 2019 – oceny skuteczności poszczególnych strategii leczenia nowotworu cewki moczowej;

Leczenie okołoperacyjne (adjuwantowe / neoadjuwantowe):

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący:

- Leow 2020 – neoadjuwantowej i adjuwantowej chemioterapii u pacjentów z urotelialnym nowotworem górnego odcinka układu moczowego;

oraz jedno badanie RCT nieuwzględnione w ww. przeglądzie oceniające okołoperacyjną chemioterapię w leczeniu urotelialnego nowotworu górnego odcinka układu moczowego – Brittle 2023.

8.1.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższych rozdziałach przedstawiono metodologię oraz wyniki przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych obejmujących systemowe leczenie pacjentów z zastosowaniem gemcytabiny w skojarzeniu ze związkami platyny. Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, jeśli była taka możliwość ograniczono się do przedstawienia wyników stosowania gemcytabiny w skojarzeniu ze związkami platyny oraz jeśli były dostępne wyników stosowania obranych komparatorów.

8.1.2.1. Leczenie systemowe

W poniższej tabeli zestawiono metodykę i wyniki 3 przeglądów systematycznych oceniających leczenie systemowe z zastosowaniem gemcytabiny: Bloudek 2023, Freshwater 2019 oraz Janisch 2019.

Tabela 10. Opis przeglądów systematycznych dot. leczenia systemowego z zastosowaniem gemcytabiny

Badanie	Metodologia	Wyniki
Nowotwory urotelialne ogółem		
Bloudek 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Seagen Inc. oraz Astellas, Inc	Metodyka: systematyczny przegląd literatury z metaanalizą Cel opracowania: ocena skuteczności zarejestrowanych i ocenianych w badaniach schematów terapeutycznych w ramach I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego urotelialnego raka układu moczowego w porównaniu ze standardową terapią Przeszukane bazy: Embase i Medline (via Pubmed)	Włączone badania: łącznie do przeglądu włączono 55 badań (brak danych w zakresie liczby pacjentów) Wyniki przeglądu: Wyniki metaanalizy zostały podzielone na <ul style="list-style-type: none"> o analizę łączną z zastosowaniem gemcytabiny + związek platyny (G-Plat); o analizę <i>strict</i> czyli analizę na podstawie badań, do których nie włączano pacjentów niekwalifikujących się do terapii cisplatyną; o oraz analizę <i>wide</i> czyli analizę na podstawie wyników badań, do których włączano również pacjentów stosujących karboplatinę z uwagi na wybór lekarza. <ul style="list-style-type: none"> • OS (dla gemcytabiny włączono 6 badań) Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że zastosowanie G-Plat (gemcytabina+związek platyny) było związane z IS krótszym czasem OS w porównaniu z ddMVAC (schemat metotreksat + winblastyna + doksorubicyna +

Badanie	Metodologia	Wyniki
	<p>z zakresu dat od stycznia 2000 r. do września 2021 r. Przeszukano również strony organizacji HTA.</p> <p>Typ badań: RCT (z minimalną liczbą pacjentów 15 w każdym z ramion)</p> <p>Oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response rate)</p>	<p>cisplatyna z intensyfikacją dawki) (HR=1,43 (95%CrI: 1,02; 2,01)). Mediana OS dla G-Plat wyniosła 13,9 mies. (95%CI: 12,43; 13,95).</p> <p>Mediana OS dla GK (gemcytabina+karboplatyna) w analizie <i>wide</i> wyniosła 11,96 mies. (95%CI: 10,43; 13,48) i nie wykazano IS różnic w zakresie OS w porównaniu z ddMVAC.</p> <p>Mediana OS dla GK w analizie <i>strict</i> wyniosła 9,74 mies. (95%CI: 6,71; 12,76) i w zakresie tej populacji nie raportowano porównania dla ddMVAC.</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (dla gemcytabiny włączono 5 badań) <p>Mediana PFS dla G-Plat wyniosła 6,85 mies. (95%CI: 6,26; 7,44). Wyniki metaanalizy wykazały, że zastosowanie G-Plat było związane z IS krótszym PFS w porównaniu z ddMVAC (HR=1,49 (95%CrI: 1,07; 2,08)).</p> <p>Mediana PFS dla GK w analizie <i>wide</i> i <i>strict</i> wyniosła 5,61 mies. (95%CI: 4,95; 6,26). Nie wykazano IS różnic w zakresie PFS w porównaniu z ddMVAC.</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR (dla gemcytabiny włączono 11 badań) <p>Wykazano, że zastosowanie G-Plat, GK w analizie <i>wide</i> i GK w analizie <i>strict</i> związane było z uzyskaniem ORR na poziomie odpowiednio: 46% (95% CI: 44, 49%), 42% (95% CI: 39, 46%) oraz 42% (95% CI: 37, 48%). Nie wykazano IS różnic dla porównania z ddMVAC.</p> <p>Ograniczenia przeglądu: Do ograniczeń należy zaliczyć heterogeniczność badań, szczególnie w zakresie populacji pacjentów. Z uwagi na niepewne dane o bezpieczeństwie nie przeprowadzono analizy w tym zakresie.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Autorzy przeglądu wskazują, że przedstawione przez nich dane w zakresie zastosowania dostępnych schematów 1 linii leczenia dowodzą jedynie niewielkich korzyści. Zdaniem autorów ww. wyniki pokazują, iż wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba na nowe, skuteczne i bezpieczne terapie stosowane w 1 linii leczenia poprawiające przeżycie pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.</p>
<p>Freshwater 2019 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc., Kenilworth, NJ (w zakresie wsparcia redakcyjnego)</p>	<p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: ocena skuteczności opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed (Medline), Cochrane, Embase publikacje z zakresu dat: styczeń 1991 r. – czerwiec 2016 r.</p> <p>Typ badań: randomizowane kontrolowane badania kliniczne lub badania kohortowe (retrospektywne)</p> <p>Oceniane punkty końcowe: ORR, czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. duration of response), PFS, OS</p>	<p>Włączone badania: do przeglądu włączono 18 badań (6 dla gemcytabiny), z czego łącznie w badaniach dot. GK wzięło udział 259 pacjentów (93 w ramieniu GK)</p> <p>Wyniki przeglądu dotyczące skuteczności GK:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS – metaanaliza 4 badań wykazała, że zastosowanie GK związane jest z uzyskaniem średniej mediany OS na poziomie 8,9 mies. (95%CI: 7,05; 9,98), $I^2=28,35\%$, $p=0,24$). DOR – brak metaanalizy w zakresie DOR. Mediana DOR na podstawie badania Carles 2000 po zastosowaniu GK wyniosła 7 mies. (95%CI: 4,89; 12,30). <p>Ograniczenia przeglądu: Zdaniem autorów głównym ograniczeniem analizy jest fakt, że spośród 18 badań włączonych do przeglądu jedynie 3 były badaniami RCT, a aż 14 badań było badaniami jednoramiennymi.</p> <p>Wnioski: Zdaniem autorów przeprowadzony przegląd systematyczny wskazuje, że istnieje brak dostatecznych badań klinicznych oceniających opcje terapeutyczne dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, a dostępne opcje wykazują niewielkie odsetki i krótkotrwałe odpowiedzi na leczenie, a wydłużenie ogólnego przeżycia jest ograniczone.</p>
Pierwotny nowotwór cewki moczowej		
<p>Janisch 2019 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> badanie nie było finansowane</p>	<p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: przegląd dostępnych schematów leczenia nowotworu cewki moczowej (pierwotne umiejscowienie) i ich wpływu na wyniki zdrowotne</p> <p>Przeszukane bazy: Medline Scopus, Cochrane, Web of Science. Data odcięcia grudzień 2018 r. (wyszukiwano publikacje z ostatnich 10 lat z minimalną liczbą pacjentów na poziomie 20)</p> <p>Typ badań: badania kliniczno-kontrolne</p>	<p>Włączone badania: do przeglądu włączono 12 badań (3 dla gemcytabiny), z czego łącznie we wszystkich badaniach wzięło udział 7853 pacjentów</p> <p>Wyniki przeglądu:</p> <p>Schematy chemioterapii zależą od podstawowej histologii. Podczas gdy terapia oparta na związkach platyny preferowana jest w przypadku raka cewki moczowej oraz raka kolczystokomórkowego skóry, schematy chemioterapii (CHT) stosowane w gruczolakoraku są różne w zależności od pierwotnego umiejscowienia raka. W związku z powyższym ciężko jest ocenić odpowiedni schemat leczenia pierwotnego raka cewki moczowej, zwłaszcza ze względu na możliwe nachodzenie na siebie cech histologicznych.</p> <p>Terapia złożona oparta na platynie jest najczęstszą CHT proponowaną już we wczesnym stadium (w oparciu o większe badanie kortowe Dinney 1994), w którym odnotowano przedłużone przeżycie pacjentów z przerzutami po CHT. Podobnie jak w przypadku raka pęcherza, okołooperacyjna CHT wydaje się wydłużać przeżycie. Mediana OS uzyskana w jednoośrodkowym badaniu Dayyani 2013 w grupie pacjentów leczonych CHT opartą na platynie wyniosła 25,6 mies. i była krótsza niż wynik dla całej kohorty (31,7 mies., wynik dla wszystkich 44</p>

Badanie	Metodologia	Wyniki
	<p>Oceniane punkty końcowe: OS, przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS, ang. cancer-specific survival), PFS, przeżycie wolne od nawrotów (RFS, ang. recurrence free survival).</p>	<p>pacjentów z rakiem cewki moczowej włączonych do badania). Potencjalne schematy CHT obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatynę + gemcytabinę, + ifosfamid (CGI), ifosfamid + paklitaksel + cisplatyna (ITP), metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna (MVAC) u pacjentów z rakiem cewki moczowej, CGI, ITP u pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym oraz gemcytabina, 5-fluorouracyl, leukoworyna i cisplatyna dla pacjentów z gruczolakorakiem. <p>Resekcja pierwotnej zmiany wraz z okołooperacyjną CHT skutkowała wydłużeniem OS w porównaniu z samą CHT (p=0,02).</p> <p>Co więcej duże wieloośrodkowe badanie kohortowe Gakis 2015 wykazało, że 3-letnie OS oraz PFS istotnie statystycznie wydłużyło się po zastosowaniu neoadjuwantowej CHT z lub bez adjuwantowej terapii w porównaniu z samą CHT adjuwantową u pacjentów z zaawansowaną chorobą (odpowiednio: p=0,022, p=0,024). Chociaż powyższe sugeruje wyższość terapii neoadjuwantowej nad leczeniem adjuwantowym, dowody na potwierdzenie tej hipotezy są niejasne.</p> <p>Ograniczenia przeglądu: Dowody obejmujące leczenie cewki moczowej są niskiej jakości głównie z uwagi na niewielką liczbę pacjentów.</p> <p>Wnioski: Zdaniem autorów nowotwór cewki moczowej jest wciąż niedostatecznie zbadany, co sprawia, że trudno jest sformułować odpowiednie zalecenia terapeutyczne. Przyszłe prace powinny skupiać się na badaniach wieloośrodkowych w celu zwiększenia wielkości populacji, poprawy wiedzy i zrozumienia tego złośliwego nowotworu.</p>

Skróty: CGI – schemat cisplatyna + gemcytabina, + ifosfamid, CHT – chemioterapia, CSS – przeżycie specyficzne dla nowotworu (ang. cancer-specific survival), ddMVAC – metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna z intensyfikacją dawki, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), GK – schemat gemcytabina, karboplatyna, G-Plat – schemat gemcytabina + związek platyny, IS – istotność statystyczna, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized control trial), RFS – przeżycie wolne od nawrotów (ang. recurrence free survival)

8.1.2.2. Leczenie okołooperacyjne

W poniższej tabeli zestawiono metodykę i wyniki przeglądu systematycznego oceniającego leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem gemcytabiny: Leow 2020.

Tabela 11. Opis przeglądu systematycznego dot. leczenia okołooperacyjnego

Badanie	Metodologia	Wyniki
Nowotwory urotelialne ogółem		
<p>Leow 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: aktualizacja bieżących dowodów dot. roli neoadjuwantowej i adjuwantowej chemioterapii w leczeniu urotelialnego raka górnego odcinka układu moczowego.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, oraz American Society of Clinical Oncology z data odcięcia lutego 2020 r.</p> <p>Typ badań: badania prospektywne i retrospektywne</p> <p>Oceniane punkty końcowe: OS, przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS, ang. cancer-specific survival), przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. disease free survival), RFS, całkowita odpowiedź</p>	<p>Włączone badania: łącznie do przeglądu włączono 45 badań (w tym 28 dot. gemcytabiny)</p> <p>Wyniki przeglądu:</p> <p>Chemioterapia (CHT) neoadjuwantowa*</p> <ul style="list-style-type: none"> OS <p>Wyniki metaanalizy 6 badań (n= 848 pacjentów) wykazały, że zastosowanie CHT neoadjuwantowej w porównaniu z brakiem terapii neoadjuwantowej wiązało się z IS redukcją ryzyka zgonu o 56% – HR=0,44 (95%CI: 0,32; 0,59), p<0,001 (I² = 0%, (p = 0,45)).</p> <ul style="list-style-type: none"> CSS <p>Metaanaliza wyników 3 badań wykazała, że zastosowanie CHT neoadjuwantowej w porównaniu z wyłącznym zastosowaniem radykalnej nefroureterektomi wiązało się z IS poprawą w zakresie przeżycia specyficznego dla nowotworu (CCS), HR= 0,38 (95% CI: 0,24; 0,61), p < 0,001 ((I² = 0%, (p = 0,37)).</p> <ul style="list-style-type: none"> pCR, pPR <p>Metaanaliza 14 badań wykazała, iż zastosowanie CHT neoadjuwantowej jest związane z osiągnięciem odsetka całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych na poziomie 11% (95%CI: 8; 15) oraz na poziomie 43% w zakresie częściowej odpowiedzi patomorfologicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> Obniżenie stopnia zaawansowania patomorfologicznego nowotworu (definiowane jako stadium kliniczne guza, które było wyższe niż ostateczne stadium patologicznego nowotworu (cT > pT)) <p>Zastosowanie CHT neoadjuwantowej związane było z wystąpieniem obniżenia poziomu patomorfologicznego nowotworu u 33% pacjentów (95%CI: 14; 52) – metaanaliza 6 badań.</p>

Badanie	Metodologia	Wyniki
	patomorfologiczna (pCR, ang. <i>pathologic complete response</i>), częściowa odpowiedź patomorfologiczna (pPR, ang. <i>pathologic partial response</i>), obniżenie poziomu patomorfologicznego (ang. <i>pathologic downstaging</i>)	<p>Chemioterapia adjuwantowa**</p> <ul style="list-style-type: none"> OS <p>Metaanaliza 14 badań (n= 7 983) wykazała, że zastosowanie CHT adjuwantowej związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu o 23% w porównaniu z wyłącznym zastosowaniem radykalnej nefroureterektomi HR=0,77 (95% CI: 0,64; 0,92), p = 0,004, (I² = 52%, (p = 0,01)).</p> <ul style="list-style-type: none"> CSS <p>Metaanaliza 18 badań (n= 5 659) wykazała, że zastosowanie terapii adjuwantowej związane jest z IS poprawą w zakresie CSS (HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91), p=0,001), I² = 47%, (p = 0,015).</p> <ul style="list-style-type: none"> DFS <p>Metaanaliza 4 badań (n= 602) wykazała, że zastosowanie terapii adjuwantowej związane było z IS poprawą w zakresie DFS o 48% w porównaniu z wyłącznym zastosowaniem radykalnej nefroureterektomi (HR= 0,52 (95%CI: 0,38; 0,70), p<0,001, (I² = 24%, (p = 0,27)).</p> <ul style="list-style-type: none"> RFS <p>Z uwagi na duże różnice w zakresie definicji punktu końcowego pomiędzy włączonymi badaniami, odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy w zakresie przeżycia wolnego od nawrotów.</p> <p>Główne ograniczenia przeglądu: Znaczna część badań włączonych do metaanalizy stanowią badania retrospektywne, choć badania te w ocenie wg skali Newcastle-Ottawa charakteryzują się od średniej do dobrej jakości. Należy również z ostrożnością interpretować wyniki częściowej odpowiedzi patomorfologicznej z uwagi na dużą niepewność związaną z określeniem dokładnego stadium nowotworu. Ograniczenie przeglądu stanowią również różnice w kryteriach włączenia pacjentów do poszczególnych badań w zakresie oceny terapii neoadjuwantowej.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zdaniem autorów, metaanaliza wykazała korzyści kliniczne wynikające z zastosowania neoadjuwantowej chemioterapii w zakresie odpowiedzi patomorfologicznej i obniżenia stopnia zaawansowania patomorfologicznego nowotworu. Wykazano również znaczące korzyści w zakresie OS, CSS i DFS u pacjentów, którzy otrzymali CHT adjuwantową w porównaniu z pacjentami wyłącznie po radykalnej nefroureterektomi.</p>

* wśród schematów chemioterapii neoadjuwantowej znalazły się GC (gemcytabina+cisplatyna), GK (gemcytabina+karboplatyna), MVAC (metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna), terapia oparta na docetakselu, MVEC (metotreksat + winblastyna + epirubicyna + cisplatyna), MEC (metotreksat, epirubicyna, cisplatyna), IAG (ifosfamid, doksorubicyna, gemcytabina), CGI (cisplatyna + gemcytanina + ifosfamid).

** wśród schematów chemioterapii adjuwantowej znalazły się: MVAC, GC, schematy oparte na cisplatinie/związkach platyny, schematy oparte na związkach innych niż cisplatyna, cisplatyna w monoterapii, MVEC, GK, CISCA (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid), MEC, DIP (docetaksel, ifosfamid, cisplatyna), karboplatyna + metotreksat + winblastyna.

Skróty: CHT – chemioterapia, CSS – przeżycie specyficzne dla nowotworu (ang. *cancer-specific survival*), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), pCR – całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathologic complete response*), pPR – częściowa odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathologic partial response*), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized control trial*), RFS – przeżycie wolne od nawrotów (ang. *recurrence free survival*)

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania POUT dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii okołoperacyjnej opartej na związkach platyny w populacji pacjentów z rozpoznaniem rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych po przebytej nefroureterektomii.

Tabela 12. Charakterystyka badania włączonego analizy dla wskazania: rak urotelialny górnych dróg moczowych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p>POUT</p> <p><u>Publikacja:</u> Britle 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Institute of Cancer Research, United Kingdom.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, wieloośrodkowe (57 ośrodków z Wielkiej Brytanii), krajowe, otwarte badanie III fazy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia z zastosowaniem gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego w dniu 1. i 8. każdego cyklu w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 70 mg/m² w postaci 4-godzinnej wlewu dożylnego w dniu 1. każdego cyklu, w przypadku pacjentów z wartością GFR wynoszącą 50- 	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy ≥16 r.ż.*; pacjenci po radykalnej nefroureterektomii z powodu guza górnego odcinka układu moczowego z dominującą składową TCC (rak przejściowokomórkowy, ang. <i>transitional cell carcinoma</i>) – zróżnicowanie płaskonabłonkowe lub mieszane TCC/SCC (rak kolczystokomórkowy, ang. <i>squamous cell carcinoma</i>). Potwierdzone histologicznie stadium TCC pT2-pT4 pN0-3 M0 lub pTany N1-3 M0** (pod warunkiem, że wszystkie nieprawidłowe węzły zostały usunięte). Pacjenci z dodatnimi marginesami 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>) – definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego nawrotu, pierwszego przerzutu lub zgonu z dowolnej przyczyny. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	<p>70 ml/min dawka cisplatyny była rozdzielona na 2 dni (35 mg/m²/dobę w 1. i 2. dniu cyklu) lub karboplatyna w dawce osiagajacej przedzial AUC 4,5-5, wyliczona na podstawie wzoru Calvert'a u pacjentow, u ktorzych wartosc GFR wynosila 30-49 ml/min.</p> <p>Łącznie zaplanowano cztery 21-dniowe cykle leczenia.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja <p><u>Leczenie wspomagajace obejmowalo:</u></p> <p> nawodnienie organizmu, premedykacje srodkami przeciwwymiotnymi. W przypadku zdarzen niepozadzanych dopuszczono stosowanie terapii wspomagajacej, zgodnej ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 30,0 mies. (IQR: 18,0; 47,5)</p>	<p>mikroskopowymi zmiany mogą zostać włączeni, pod warunkiem, że usunięto wszystkie większe nieprawidłowe zmiany chorobowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii adjuwantowej, w ciągu 90 dni od radykalnej nefroureterektomii; • Stan sprawności wg WHO 0-1; <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody na odległe przerzuty • Czysty histologicznie gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy lub drobnokomórkowy lub inny typ histologiczny • Nieusunięta makroskopowa choroba węzłów chłonnych • Równoczesny rak pęcherza moczowego naciekający mięśnie (pacjenci z równoczesnym rakiem pęcherza moczowego nieinwazyjnym (NMIBC, ang. non-muscle invasive bladder cancer) będą kwalifikowani) • Wcześniejszy nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem wcześniejszego NMIBC, odpowiednio kontrolowanych nieczerniakowych guzów skóry, szyjki macicy <i>in situ</i> lub raka zrazikowego piersi <i>in situ</i> lub miejscowego raka prostaty u pacjentów, których oczekiwana długość życia przekracza 5 lat w chwili włączenia do badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> (N= 261):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupa CHT: 131 (1 chory wycofał się w trakcie badania); ○ grupa kontrolna: 129. <p><u>Liczba pacjentów z nowotworem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miedniczki nerkowej: 91 (35%) • moczowodu: 89 (34%) • miedniczki nerkowej i moczowodu: 77 (30%) • brak danych: 3 (1%) <p><u>Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie:</u> (n=31):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 – decyzja lekarza; • 10 – toksycznosc; • 8 – wybor pacjenta; • 2 – powod nieokreślony. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez przerzutów; • Występowanie wtórnych guzów pierwotnych pęcherza moczowego; • Występowanie kontralateralnych guzów pierwotnych; • Toksyczność ostra i późna; • Compliance; • Jakość życia.

* wiek włączenia do badania zgodnie z publikacją wynosił 16 lat, zgodnie z clinicaltrials.gov – 18 lat

** szczegółowy opis klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów TNM znajduje się w rozdziale 3.1.2 niniejszej AWA

Skróty: ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); AspAT – aminotransferaza asparaginowa; AUC – pole pod krzywą (ang. *area under curve*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*); NMIBC – nieinwazyjny rak pęcherza moczowego (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*); TCC – rak przejściowokomórkowy (ang. *transitional cell carcinoma*); ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wyniki badania POUT (publikacja Britle 2020)

- przeżycie całkowite

W badaniu POUT nie oszacowano mediany OS z uwagi niedojrzałość danych. Zgodnie z informacją zawartą w publikacji źródłowej analiza OS zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 88 zgonów lub po co najmniej 2-letnim okresie obserwacji wszystkich uczestników.

Dla daty odcięcia: 31.05.2018 r. zarejestrowano 62 zgony, w tym 24 zdarzenia w grupie pacjentów poddanej chemioterapii i 38 w grupie obserwowanej. Zgony nastąpiły z powodu: raka górnych dróg moczowych (49

przypadków), raka pęcherza moczowego (4 przypadki), innej choroby nowotworowej (1 przypadek) i innych przyczyn (8 przypadków). Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z leczeniem.

- przeżycie wolne od choroby

Mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) w grupie chorych otrzymujących chemioterapię nie została osiągnięta, natomiast wśród pacjentów poddanych obserwacji mediana DFS wyniosła 29,8 miesiąca (IQR: 6,3 – nie osiągnięto; 95%CI: 13,6; nie do oszacowania). Zastosowanie chemioterapii uzupełniającej wiązało się z IS redukcją względnego ryzyka nawrotu choroby o 55% (HR=0,45, (95%CI: 0,30; 0,68), $p = 0,0001$). W grupie chorych otrzymujących chemioterapię oszacowany 3-letni DFS wyniósł 71% (95% CI: 61; 78), zaś w grupie obserwowanej 46% (95% CI: 36; 56).

Tabela 13. Analiza skuteczności - przeżycie wolne od choroby

Punkt końcowy	Chemioterapia N=131 n (%)	Obserwacja N=129 n (%)	HR (95% CI) wartość p
DFS	35 (27%)	60 (47%)	0,45 (0,30; 0,68) p=0,0001

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*)

- przeżycie wolne od przerzutów

W grupie chorych poddanych chemioterapii ryzyko rozwoju przerzutów lub wystąpienia zgonu było IS mniejsze o 52% niż w grupie chorych poddanych obserwacji (HR=0,48, (95%CI: 0,31; 0,74), $p = 0,0007$). W grupie chorych otrzymujących chemioterapię oszacowany wskaźnik 3-letniego przeżycia bez przerzutów wyniósł 71% (95% CI: 60;79), zaś w grupie obserwowanej 53% (95% CI: .42; 63).

Jakość życia

Ocena jakości życia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dedykowanego dla pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową oraz kwestionariusza EQ-5D-5L na początku badania, przed 3. cyklem oraz po 3, 6, 12 i 24 miesiącach. Wskaźniki zwrotów kwestionariuszy nie różniły się w zależności od przydzielonej grupy badawczej w żadnym punkcie czasowym. Średni wyniki w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (ang. *global health status score*) na początku badania wyniósł 77% (SD=19) w grupie otrzymującej chemioterapię i 76% (SD=19) w grupie kontrolnej. IS obniżenie ogólnej oceny stanu zdrowia w grupie interwencji względem grupy kontrolnej raportowano podczas trwania chemioterapii (przed cyklem 3) i bezpośrednio po niej (po 3 miesiącach). Przy czym, różnica ta wyrównała się po 6 miesiącach obserwacji (brak IS różnic między porównywanymi grupami 6 i 12 mies. okresu obserwacji). W publikacji wskazano, że pełna analiza danych dotyczących jakości życia zostanie wykonana, gdy będą dostępne dane z 2-letniego okresu obserwacji wszystkich uczestników.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla 126 pacjentów w grupie chorych poddanych terapii gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną (71 pacjentów) lub karboplatyną (55 pacjentów) oraz dla 129 chorych poddanych obserwacji. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły IS częściej ($p < 0,0001$) w grupie chorych poddanych chemioterapii (u 31 (44%) chorych leczonych gemcytabiną + cisplatyną i u 24 (44%) leczonych gemcytabiną + karboplatyną) niż w grupie pacjentów poddanych obserwacji (5 (4%) chorych). Dla każdego schematu chemioterapii zdarzenia niepożądane były zgodne z często zgłaszanymi w rutynowej praktyce klinicznej. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia było większe w grupie chemioterapii w porównaniu z grupą obserwacji.

U pacjentów w grupie gemcytabiny i związków platyny odnotowano następujące zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia: obniżenie liczby neutrofilów ($n=45$ (36%)) i liczby płytek krwi (13 (10%)), nudności (8 (6%)), gorączka neutropeniczna (8 (6%)) i wymioty (7 (6%)). Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 54 ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 42 (32%) pacjentów, 39 zdarzeń było związanych z leczeniem.

8.1.2.3. Badanie dodatkowe – Moschini 2017

W ramach systematycznego przeglądu publikacji odnaleziono retrospektywną analizę wyników 3 prospektywnych badań Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)) - Moschini 2017. Z uwagi na charakter przeprowadzonego badania (badanie retrospektywne) porównujące efekt leczenia w różnych lokalizacjach raka, nie spełniało ono

kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej z uwagi na fakt, iż w ww. badaniu oceniono wpływ pierwotnego umiejscowienia nowotworu na przeżycie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym, zdecydowano o skrótownym opisie wyników badania w celach poglądowych.

Badanie Moschini 2017 obejmuje dane z 3 badań III fazy EORTC: 30924 (porównanie ddMVAC (gęsta dawka metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna) vs MVAC (metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna), 30986 (porównanie gemcytabina+ karboplatyna, GK vs MCAVI (metotreksat, winblastyna, karboplatyna) oraz 30987 (porównanie paklitksel + cisplatyna +gemcytaniba vs gemcytabina+ cisplatyna, GC), które oceniały różne schematy oparte na związkach platyny (w tym m.in. w skojarzeniu z gemcytabimną) w leczeniu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka urotelialnego o pierwotnym ognisku obejmującym pęcherz lub górne drogi układu moczowego (UTUC, ang. *upper tract urothelial carcinoma*).

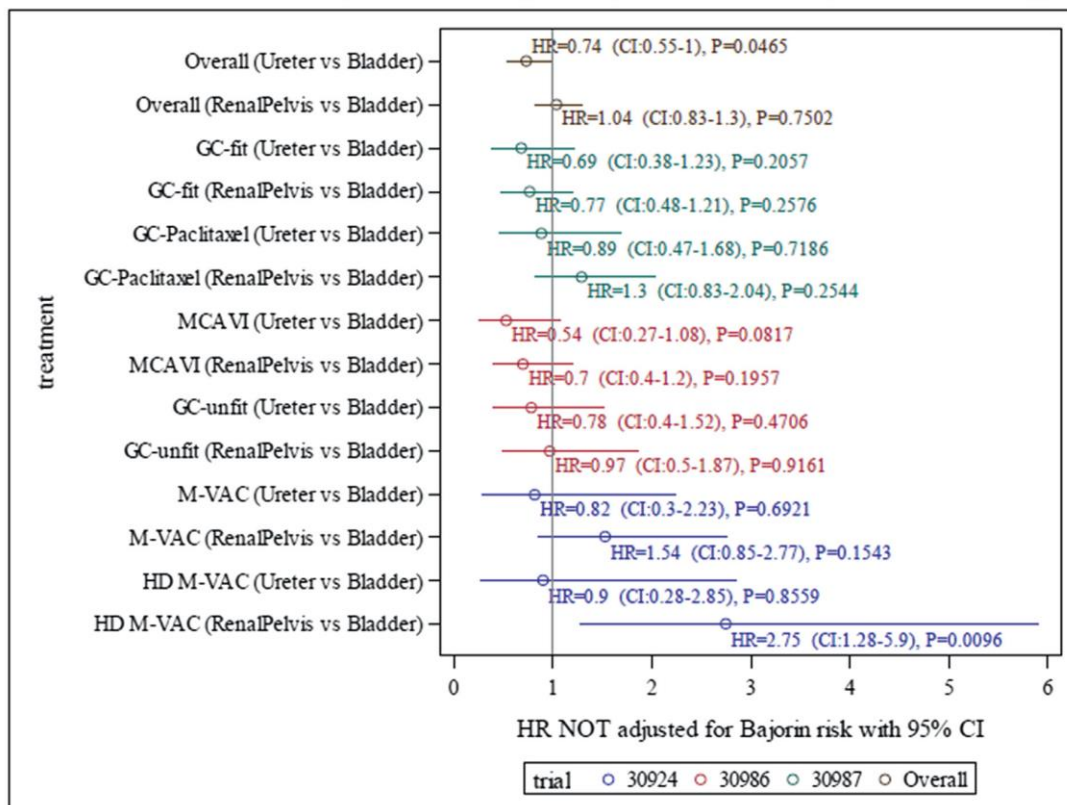
W badaniu oceniono 2 punkty końcowe OS i PFS względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu. Z badania wykluczono 88 pacjentów z nowotworem cewki moczowej. Łącznie do analizy włączono 878 pacjentów z 3 badań: 84,5% pacjentów z nowotworem pęcherza, 5,9% z nowotworem moczowodu oraz 9,6% z nowotworem miedniczki nerkowej.

W czasie okresu obserwacji 4,8 lat (mediana, IQR: 4,0; 6,7) 733 pacjentów zmarło, a 925 pacjentów miało progresję.

- Przeżycie całkowite (OS)

Nie wykazano IS różnic w zakresie OS dla porównania pacjentów z UTUC ogółem vs pacjentów z rakiem pęcherza (bez względu na zastosowane leczenie). Analiza krzywej Kaplana Meiera wykazała, że wystąpienie raka moczowodu związane jest z IS niższym ryzykiem zgonu (niezależnie od przyczyny) w porównaniu z pacjentami z rakiem pęcherza (dla OS bez korekty o wpływ grup ryzyka HR=0,74 (95%CI: 0,55; 1,00), p=0,047, wynik na granicy progu istotności), niezależnie od zastosowanego leczenia. Niemniej po zastosowaniu korekty o wpływ grup ryzyka nie wykazano IS różnic w zakresie OS dla porównania pacjenci z rakiem moczowodu vs pacjenci z rakiem pęcherza. Nie wykazano IS różnic pomiędzy pacjentami z UTUC ogółem/rakiem moczowodu vs pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zakresie OS, uwzględniając stratyfikację pod względem schematu leczenia.

Overall survival stratified by location of primary tumor- non adjusted for risk group

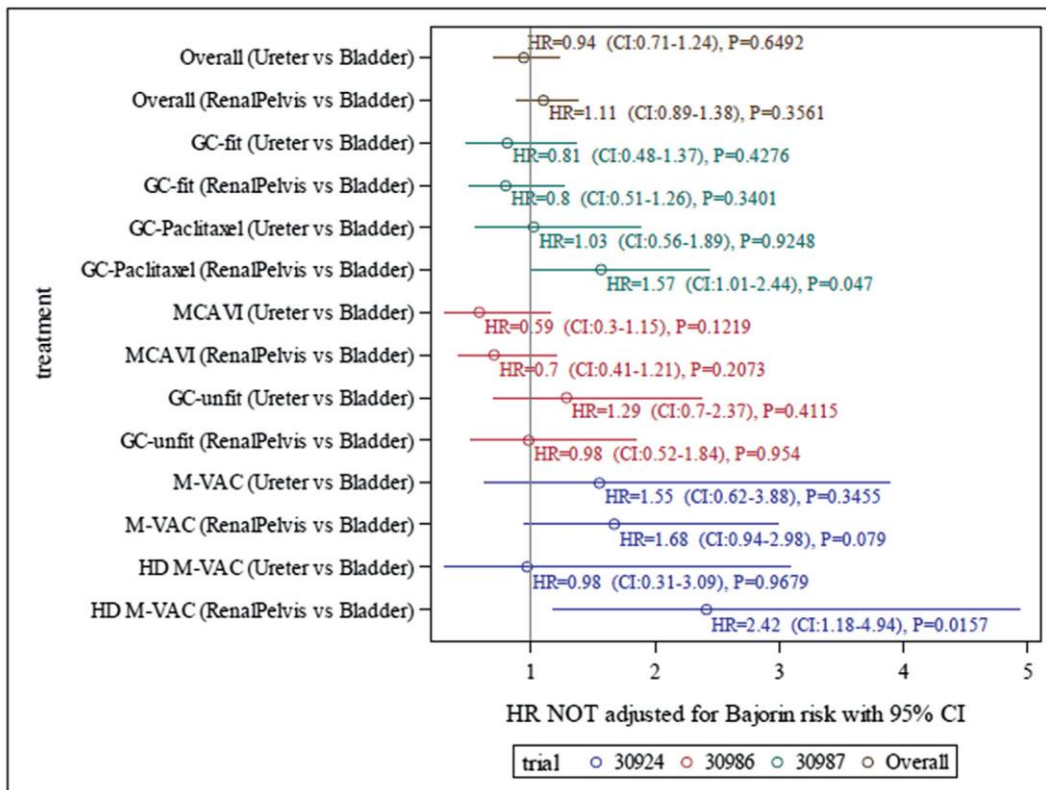


Rysunek 1. Analiza przeżycia całkowitego ze stratyfikacją względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu - analiza bez korekty o wpływ grup ryzyka

- Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Analiza krzywej Kaplana-Meiera nie wykazała IS różnic w zakresie rocznego i 3-letniego przeżycia bez progresji dla porównania pacjentów z UTUC ogółem/z rakiem moczowodu vs pacjenci z rakiem pęcherza (bez względu na zastosowane leczenie). Ponadto nie wykazano IS różnic pomiędzy pacjentami z UTUC ogółem/z rakiem moczowodu vs pacjenci z rakiem pęcherza moczowego uwzględniając stratyfikację pod względem schematu leczenia.

Progression free survival stratified by location of primary tumor- non adjusted for risk group



Rysunek 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji ze stratyfikacją względem pierwotnego umiejscowienia nowotworu - analiza bez korekty o wpływ grup ryzyka

Wnioski:

Zdaniem autorów badanie zdaje się potwierdzać zbliżone wyniki u pacjentów z UTUC vs pacjenci z rakiem pęcherza, chociaż zaawansowany rak urotelialny wywodzący się z moczowodu może być związany z lepszym rokowaniem w zakresie OS w porównaniu z rakiem pęcherza. Istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia RCT oceniającego molekularne i patomorfologiczne różnice również w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów z UTUC vs raka pęcherza moczowego.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (09.2023 r. – 09.2024 r.) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak zmiany zapisów załącznika C.28 do katalogu chemioterapii. Zastosowania gemcytabiny obejmują:

- Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64), w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym
- Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym
- Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)
- Trójkąt pęcherza moczowego (ICD-10: C67.0)
- Szczyt pęcherza moczowego (ICD-10: C67.1)
- Ściana boczna pęcherza moczowego (ICD-10: C67.2)
- Ściana przednia pęcherza moczowego (ICD-10: C67.3)
- Ściana tylna pęcherza moczowego (ICD-10: C67.4)
- Szyja pęcherza moczowego (ICD-10: C67.5)
- Ujście pęcherza moczowego (ICD-10: C67.6)
- Moczownik (ICD-10: C67.7)
- Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego (ICD-10: C67.8)
- Pęcherz moczowy, nieokreślony (ICD-10: C67.9)
- Nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych (ICD-10: C76)
- Miednica (ICD-10: C76.3)
- Inne niedokładnie określone umiejscowienie (ICD-10: C76.7)
- Zmiana przekraczająca granicę innych i niedokładnie określonych umiejscowień (ICD-10: C76.8)
- Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80)

Scenariusz nowy zakłada zmianę zapisów załącznika C.28 do katalogu chemioterapii, rozszerzając zastosowanie gemcytabiny we wskazaniach pozarejestacyjnych określonych następującymi kodami ICD-10:

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony.

w ramach katalogu chemioterapii.

W oszacowaniach wpływu na budżet płatnika przyjęto następujące założenia:

- na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperckich przyjęto, że GEM we wnioskowanej populacji będzie stosowana głównie w schematach dwulekowych: GEM + CIS oraz GEM + KAR.
- obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – A i B.

- W wariantcie A w zakresie liczebności populacji docelowej, na podstawie informacji otrzymanej od Prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej konserwatywnie założono, że liczba chorych z rozpoznanymi ICD-10 C66 i C68 nie przekroczy 5% dotychczasowej populacji leczonych z udziałem chemioterapii zawierającej pochodną platyny i gemcytabiny;
 - w wariantcie B liczebność populacji określono w oparciu o dane KRN 2019 dotyczące liczby nowych rozpoznań określonych ocenianymi kodami ICD-10 oraz opinię Dr Emilii Filipczyk-Cisarż;
- ze względu na opinie eksperckie oraz dane NFZ wskazujące na stosunkowo małą liczbę pacjentów stosujących schemat ddMVAC w analizowanych wskazaniach (szczegółowe dane w rodz. 3.2.), w scenariuszach konserwatywnie przyjęto brak jego stosowania;
 - u każdego z pacjentów zastosowana zostanie maksymalna możliwa liczba cykli leczenia w skali roku – leczenie nie zostanie przerwane/ nie nastąpi progresja choroby.

Tabela 14. Zestawienie danych wejściowych uwzględnionych w oszacowaniach

Parametr	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Gemcytabina	0,0453	Rozliczona wartość średnia za 1 mg gemcytabiny (kod 5.08.10.0000030) odnotowana za maj 2023 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. maj 2023
	Cisplatyna	0,4731	Rozliczona wartość średnia za 1 mg cisplatyny (kod 5.08.10.0000009) odnotowana za maj 2023 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. maj 2023
	Karboplatyna	0,2038	Rozliczona wartość średnia za 1 mg karboplatyny (kod 5.08.10.0000007) odnotowana za maj 2023 r. Źródło: Komunikat DGL za okres styczeń 2018 r. maj 2023
Charakterystyka populacji			
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	1,74		Źródło: AWA Keytruda (pembrolizumab) nr OT.4231.19.2021
Dawkowanie			
Schemat GEM + CIS	Gem: 1000mg/m2 i.v. 1,8,15 dzień cyklu CIS: 75 mg/m2 i.v. 1 dzień Czas trwania cyklu: 28 dni		Wytyczne kliniczne, opinie eksperckie
Schemat GEM + KAR	Gem: 1000mg/m2 i.v. 1,8,15 dzień cyklu KAR: 400 mg/m2 i.v. 1 dzień Czas trwania cyklu: 28 dni		Wytyczne kliniczne, opinie eksperckie
Liczba cykli			
Schemat GEM + CIS	6		Maksymalna liczba cykli leczenia na podstawie wytycznych NCCN 2023 i PTOC 2022
Schemat GEM + KAR	6		
Udziały			
Schemat GEM + KAR	0	40%	Udziały oszacowano na podstawie danych NFZ za 2021 r. dotyczących liczby pacjentów stosujących cisplatynę i karboplatynę we wnioskowanych wskazaniach
Schemat GEM + CIS	0	60%	

Parametr	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Populacja			
Wariant A	0	GEM + CIS: 94 GEM + KAR: 62	Scenariusz istniejący: brak stosowania GEM we wnioskowanym wskazaniu Scenariusz nowy: liczebność populacji określono w oparciu o dane KRN 2019 dotyczące liczby nowych rozpoznań określonych kodami ICD-10 C66 i C68 z rozszerzeniami oraz opinię Dr Emilii Filipczyk-Cisarż (szczegóły przedstawiono w rodz. 3.2)
Wariant B	0	GEM + CIS: 256 CEM + KAR: 170	Scenariusz istniejący: brak stosowania GEM we wnioskowanym wskazaniu Scenariusz nowy: liczebność populacji określono w oparciu o średnią liczbę pacjentów leczonych skojarzeniem gemcytabiną z pochodną platyny w latach 2017-2021 w ramach obowiązującego załącznika C.28 (szczegółowe dane w załączniku 12.4). Na podstawie opinii Prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej konserwatywnie założono, że liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C66 i C68 nie przekroczy 5% dotychczasowej populacji leczonych z udziałem chemioterapii zawierającej pochodną platyny i gemcytabiny.

W wariantcie zakładającym wzrost liczebności oszacowanym na podstawie danych KRN z 2019 r. oraz opinii Dr Emilii Filipczyk-Cisarż wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w I roku refundacji (6 cykli leczenia) wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o 306 800 zł w przypadku refundacji gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną we wskazaniach pozarejestrowanych określonych kodami ICD-10: C66 nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych wraz z podkodami. Natomiast w wariantcie uwzględniającym opinię eksperta prof. Krzakowskiego w odniesieniu do danych NFZ dotyczących populacji pacjentów przyjmujących skojarzenie pochodnych platyny z gemcytabiną we wszystkich wskazaniach z katalogu C.28 wydatki płatnika wyniosą 837 840 zł.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant	Substancja	Koszt 1 cyklu/ pacjenta (zł)	Liczba cykli	Liczba pacjentów	Koszt całkowity(zł)	
Wariant A	GEM	236,47	6	256	451 036,95	837 840,08
	CIS	57,62				
	GEM	236,47	6	170		
	KAR	141,84				
Wariant B	GEM	236,47	6	94	141 639,56	306 800,27
	CIS	57,62				
	GEM	236,47	6	62		
	KAR	141,84				

Skróty: GEM – gemcytabina; KAR – karboplatyna; CIS – cisplatyna

Należy zaznaczyć, że oszacowany wzrost wydatków wynika przede wszystkim z przyjętego wzrostu liczebności pacjentów leczonych. Natomiast prof. Piotr Potemski w przekazanej korespondencji wskazał, iż rozpoznania C66 i C68 stanowią ok. kilku procent raków urotelialnych, dodając przy tym, iż oceniane wskazania mogą być prawdopodobnie kodowane jako nowotwór pęcherza albo miedniczki. W związku z powyższym proponowana zmiana może nie wpływać na wzrost populacji w scenariuszu nowym.

Dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazuje, iż do tej pory gemcytabina w katalogu rozliczana była tylko dla C64, C65 i C67, również w C80 – dla nowotworów złośliwych bez umiejscowienia. We wnioskowanych wskazaniach, częstość występowania jest bardzo mała, tym bardziej, że wskazanie gemcytabiny dotyczyłoby jeszcze mniejszej liczby chorych, bo w drugim rzucie (...).

Stanowisko przekazane w powyższych opiniach wydają się potwierdzać dane NFZ, według których od stycznia 2017 do października 2022 r. gemcytabina była stosowana odpowiednio u 27, 29, 36, 40, 46, 40 pacjentów z analizowanym rozpoznaniem.

Podsumowując, powyższe wyniki należy traktować jako wariant maksymalny.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność oszacowania wzrostu liczebności populacji docelowej, biorąc pod uwagę rozbieżności w opiniach ekspertów oraz danych NFZ i KRN. W oszacowaniach dokonanych na podstawie danych NFZ oraz opinii eksperta prof. Krzakowskiego niepewność stanowi fakt przyjęcia w obliczeniach całej populacji pacjentów przyjmujących skojarzenie pochodnych platyny z gemcytabiną we wszystkich wskazaniach z katalogu C.28 (ekspert nie wskazał czy jego opinia odnosiła się jedynie do nowotworów urotelialnych, więc zastosowano podejście konserwatywne). Oszacowania na podstawie opinii dr Emilii Filipczyk-Cisarż również cechują ograniczenia, gdyż oparto je na danych KRN z 2019 r., w których mogą występować braki. Należy mieć na względzie, iż w opinii prof. Piotra Potemskiego populacja nie ulegnie wzrostowi. Szczegółowe omówienie ograniczeń wykorzystanych danych NFZ przedstawiono w załączniku 12.4.
- przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.
- w oszacowaniach pominięto informację wskazywaną przez dr Emilię Filipczyk-Cisarż, iż obecnie część pacjentów otrzymuje cisplatynę w monoterapii, Założenie to należy uznać za konserwatywne.
- w analizie nie uwzględniono wpływu wprowadzenia refundacji gemcytabiny na wykorzystanie schematu ddMVAC.
- brak uwzględnienia kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), w związku z art. 31s pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), pismem znak: PLR.4506.8.2023.EL z dnia 26 lipca 2023 r., Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia 1 sierpnia 2023 r., w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301) dla substancji czynnej:

- Gemcitabinum

we wskazaniach (kody ICD-10):

- C66 nowotwór złośliwy moczowodu,
- C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych,
- C68.0 cewka moczowa,
- C68.1 gruczoły cewki moczowej,
- C68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego,
- C68.9 układ moczowy, nieokreślony.

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się zarówno w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) i górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68).

Nowotwór moczowodu:

Guzy górnych dróg moczowych to w większości raki urotelialne. Nowotwory moczowodów stanowią 5-10% wszystkich guzów układu moczowego. W krajach zachodnich zapadalność wynosi 1-2 nowe przypadki na 100 tys. mieszkańców. 60% guzów górnych dróg moczowych jest inwazyjnych w momencie rozpoznania i ma wysoki stopień zaawansowania.

Największy wpływ na rokowanie mają: wielkość guza, wieloogniskowość, stopień złośliwości histologicznej i stopień zaawansowania guza, który stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny.

Nowotwór cewki moczowej:

Wśród nowotworów cewki moczowej dominuje rak urotelialny u mężczyzn oraz rak gruczołowy u kobiet. Rak cewki moczowej u mężczyzn występuje bardzo rzadko i diagnozowany jest najczęściej w piątej dekadzie życia. Natomiast u kobiet występuje on czterokrotnie częściej i stanowi 1% wszystkich nowotworów układu moczowo-płciowego u kobiet. Jest on diagnozowany w piątej i szóstej dekadzie życia, a 85% guzów występuje u kobiet rasy kaukaskiej.

Rokowanie zależy od lokalizacji anatomicznej, rozmiaru guza i stopnia zaawansowania nowotworu. Guzy w dystalnej części cewki moczowej u kobiet i mężczyzn mają lepsze rokowanie i są na ogół uleczalne. Przeżycie całkowite jednoroczne i pięcioletnie wynosi odpowiednio 71% i 54%, a specyficzne dla nowotworu pięcio- i dziesięcioletnie 68% i 60%. W Europie nie ma różnic pomiędzy płciami w okresie całkowitego przeżycia.

Do niekorzystnych czynników prognostycznych w pierwotnym raku cewki moczowej zalicza się: wiek (> 65 lat), rasę czarną, stopień zaawansowania nowotworu, położenie i rodzaj histologiczny guza, zakres i sposób leczenia, lokalizację wznowy oraz choroby współistniejące.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1 lipca 2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych opublikowanych w ciągu ostatnich 5-ciu lat (od 2018 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów: EAU (A) 2023, EAU (B) 2023, ESMO 2021, NCCN 2023, PTOK 2022 i SITC 2021.

Europejskie wytyczne EAU (A) 2023 przedstawiają odrębne zalecenia dotyczące nowotworu złośliwego cewki moczowej, w których wskazują na zasadność stosowania schematów zawierających cisplatynę w leczeniu przedoperacyjnym. Przy czym nie podano szczegółowych informacji na temat preferencyjnych schematów.

Wytyczne EAU (B) 2023 wspólnie ujmują nowotwory górnych dróg moczowych (UTUC) – nie wprowadzono podziału na raka moczowodu i miedniczki nerkowej. Stosowanie gemcytabiny w schematach skojarzonych z cisplatyną albo karboplatyną jest zalecane w leczeniu systemowym pierwszej linii przerzutowego UTUC. Wskazano również, iż pacjentom PD-L1 pozytywnym należy oferować pembrolizumab albo atezolizumab. Brak jest rekomendacji dla stosowania gemcytabiny w dalszych liniach leczenia.

Autorzy ESMO 2021 również wspólnie ujmują leczenie raka moczowodu i miedniczki nerkowej. Wskazują, że leczenie systemowe zaawansowanego UTUC powinno być takie same jak raka pęcherza moczowego. Schematy te są oparte na terapii związkami platyny skojarzonej z gemcytabiną, zaznaczając, że awelumab może być używany w tych przypadkach jako terapia podtrzymująca.

Wytyczne NCCN 2023 rozróżniają schematy leczenia w raku cewki moczowej oraz moczowodu, dzieląc go na części górną, środkową i dystalną. Gemcytabina jest rekomendowana jako jedna z części dostępnych schematów w prawie wszystkich liniach leczenia nowotworów moczowodu i cewki moczowej oprócz dopęcherzowej terapii UTUC oraz przy wcześniejszym stosowaniu terapii neoadjuwantowej opartej o związki platyny. Najczęściej stosuje się ją w skojarzeniu z cisplatyną albo karboplatyną. Przy czym, schematy z zastosowaniem karboplatyny nie są zalecane w leczeniu neoadjuwantowym. Jako podstawową opcję terapeutyczną oprócz schematu GEM + CIS stosowaną w terapii neoadjuwantowej i I linii leczenia systemowego wskazuje się również schemat ddMVAC (schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki).

Polskie wytyczne PTOK 2022 w większości przypadków nie różnicują leczenia chemioterapią raka pęcherza moczowego i raka górnych dróg moczowych, lecz opisują zbiorczo jako zalecenia dotyczące leczenia raka urotelialnego. W zakresie systemowej chemioterapii I linii zalecane są schematy gemcytabina z cisplatyną oraz ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF)). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną. W leczeniu raka cewki moczowej, wspomniano o możliwości stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny, bez wyszczególnienia substancji czynnych.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz otrzymane opinie eksperckie jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z intensyfikacją dawki). Należy jednak zauważyć, iż winblastyna ujęta w schemacie ddMVAC nie podlega obecnie refundacji w ramach Obwieszczenia MZ.

Przy czym, w korespondencji z prof. Piotrem Potemskim, Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie onkologii klinicznej uzyskano informację o możliwości pominięcia winblastyny w powyższym schemacie albo zastąpienia jej winkrystyną (rzadziej praktykowane).

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania gemcytabiny u pacjentów z następującymi rozpoznaniem pozarejestryjnymi: ICD-10: C66 nowotwór złośliwy moczowodu, ICD-10: C68 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych, ICD-10: C68.0 cewka moczowa, ICD-10: C68.1 gruczoły cewki moczowej, ICD-10: C68.8 zmiana przekraczająca granice układu moczowego, ICD-10: C68.9 układ moczowy, nieokreślony, włączono:

- 3 przeglądy systematyczne obejmujące leczenie systemowe I linii zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu urotelialnego (Bloudek 2023 oraz Freshwater 2019) oraz leczenie cewki moczowej (Janisch 2019);
- 1 przegląd systematyczny (Leow 2020) i 1 badanie RCT (Brittle 2023) obejmujące okołoperacyjne (adjuwantowe/ neoadjuwantowe) leczenie pacjentów z urotelialnym rakiem górnego odcinka układu moczowego.

Leczenie systemowe

- Nowotwory urotelialne ogółem

- G-Plat vs ddMVAC

Wyniki przeglądu Bloudek 2023 wskazują, że zastosowanie schematu gemcytabina + pochodna platyny (G-Plat) vs ddMVAC (metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna z intensyfikacją dawki) jest związane z IS krótszym czasem ogólnego przeżycia (HR=1,43 (95%CrI: 1,02; 2,01)), jak również z IS krótszym czasem do progresji (HR=1,49 (95%CrI: 1,07; 2,08)).

Mediana OS i PFS w przeglądu Bloudek 2023 dla terapii G-Plat wyniosła odpowiednio 13,9 mies. (95%CI: 12,43, 13,95) oraz 6,85 mies. (95%CI: 6,26; 7,44).

Zastosowanie G-Plat związane było z uzyskaniem obiektywnego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) na poziomie 46% (95% CI: 44, 49%).

W publikacji nie podano danych dotyczących wartości mediany OS i PFS oraz wskaźnika ORR dla ramienia ddMVAC.

- GK vs ddMVAC

Dla porównania gemcytabina + karboplatyna (GK) vs ddMVAC nie wykazano IS różnic w zakresie wydłużenia OS i PFS.

Mediana OS dla terapii GK u pacjentów niekwalifikujących się do terapii cisplatyną w przeglądzie Bloudek 2023 wyniosła 9,74 mies. (95%CI: 6,71; 12,76), i była porównywalna z wynikiem z przeglądu Freshwater 2019 – 8,9 mies. (95%CI: 7,05; 9,98). Mediana PFS raportowana w analizie Bloudek 2023 dla terapii GK wyniosła 5,61 mies. (95%CI: 4,95; 6,26).

Wskaźnik ORR dla terapii GK wyniósł 42% (95% CI: 37, 48%) w analizie Bloudek 2023 oraz 36% (95%CI: 30; 42%) w przeglądzie Freshwater 2019.

- Nowotwór cewki moczowej

W przeglądzie Janisch 2019 obejmującym pacjentów z nowotworem cewki moczowej wyniki dot. OS oparto o jednoośrodkowe badanie Dayyani 2013. Mediana OS u pacjentów leczonych chemioterapią opartą na platynie (m.in. w skojarzeniu z gemcytabiną) wyniosła 25,6 mies. i była krótsza niż wynik dla całej kohorty uwzględniającej wszystkich pacjentów włączonych do badania niezależnie od zastosowanego leczenia (31,7 mies.).

Wśród ograniczeń ww. przeglądów wymienia się m.in. małą ilość wysokiej jakości badań włączonych do przeglądów, małą liczbę pacjentów w badaniach (w zakresie nowotworu cewki moczowej, Janisch 2019), a także dużą heterogeniczność włączonych badań w szczególności w zakresie wejściowej charakterystyki pacjentów (Freshwater 2019).

Leczenie okołoperacyjne

- Nowotwór górnego odcinka układu moczowego

- Terapia neoadjuwantowa

Wyniki przeglądu Leow 2020 wykazały, że zastosowanie CHT neoadjuwantowej (w tym m.in. schemat GK oraz gemcytabina + cisplatyna (GC)) w porównaniu z brakiem terapii neoadjuwantowej wiązało się z IS redukcją ryzyka zgonu o 56% HR=0,44 (95%CI: 0,32; 0,59), jak również z IS poprawą w zakresie przeżycia specyficznego dla nowotworu (CCS, HR= 0,38 (95% CI: 0,24; 0,61).

Zastosowanie CHT neoadjuwantowej związane było z osiągnięciem odsetka całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych na poziomie 11% (95%CI: 8; 15) oraz 43% w zakresie częściowej odpowiedzi patomorfologicznej.

- Terapia adjuwantowa

Zgodnie z wynikami przeglądu Leow 2020, zastosowanie terapii adjuwantowej (w tym m.in. GC i GK) w porównaniu z jej brakiem wiązało się jest z IS redukcją ryzyka zgonu o 23% HR=0,77 (95% CI: 0,64; 0,92), p = 0,004 oraz z IS poprawą w zakresie CSS (HR=0,79 (95%CI: 0,69; 0,91), p=0,001). Ponadto wykazano również, że zastosowanie terapii adjuwantowej związane było z IS poprawą w zakresie DFS o 48% w porównaniu z wyłączeniem zastosowaniem radykalnej nefroureterektomi (HR= 0,52 (95%CI: 0,38; 0,70), p<0,001).

W badaniu POUT (publikacja Brittle 2020) nie oszacowano mediany OS z uwagi niedojrzałość danych. Zastosowanie gemcytabiny ze związkami platyny jako chemioterapii uzupełniającej wiązało się z IS redukcją względnego ryzyka nawrotu choroby o 55% (HR=0,45, (95%CI: 0,30; 0,68) p = 0,0001). W grupie chorych otrzymujących CHT oszacowany 3-letni DFS wyniósł 71% (95% CI: 61;78), zaś w grupie obserwowanej 46% (95% CI: 36; 56). W grupie chorych poddanych chemioterapii ryzyko rozwoju przerzutów lub wystąpienia zgonu było IS mniejsze o 52% niż w grupie chorych poddanych obserwacji (HR=0,48, (95%CI: 0,31; 0,74), p = 0,0007.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 było większe w grupie chemioterapii w porównaniu z grupą obserwacji i obejmowały: obniżenie liczby neutrofilii (n=45 (36%)) (i liczby płytek krwi (13 (10%)), nudności (8 (6%)), gorączkę neutropeniczną (8 (6%)) i wymioty (7 (6%)). Wśród chorych otrzymujących chemioterapię, 54 ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 42 (32%) pacjentów, 39 zdarzeń było związanych z leczeniem.

W ramach systematycznego przeglądu publikacji odnaleziono również retrospektywną analizę wyników 3 prospektywnych badań Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)) - Moschini 2017. Pomimo, iż badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do opracowania z uwagi na fakt, iż w ww. badaniu oceniono wpływ pierwotnego umiejscowienia nowotworu na przeżycie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym, zdecydowano o poglądowym zestawieniu wyników badania.

Przeprowadzone badanie wykazało zbliżone wyniki OS i PFS u pacjentów z urotelialnym nowotworem górnego odcinka układu moczowego (UTUC ogółem) vs u pacjentów z rakiem pęcherza, chociaż zaawansowany rak urotelialny wywodzący się z moczowodu może być związany z lepszym rokowaniem w zakresie OS.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. W scenariuszu istniejącym założono brak zmiany zapisów załącznika C.28 do katalogu chemioterapii. Natomiast scenariusz nowy zakłada rozszerzenie zapisów załącznika C.28 o zastosowanie gemcytabiny (GEM) we wskazaniach pozarejestacyjnych określonych kodami ICD-10: C66 oraz C68 wraz rozszerzeniami.

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii eksperckich przyjęto, że GEM we wnioskowanej populacji będzie stosowana głównie w schematach dwulekowych: GEM + CIS oraz GEM + KAR.

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach – A i B.

W wariantcie A liczebność populacji określono w oparciu o dane KRN 2019 dotyczące liczby nowych rozpoznań określonych ocenianymi kodami ICD-10 oraz opinię Dr Emilii Filipczyk-Cisarż (156 pacjentów).

W wariantcie B w zakresie liczebności populacji docelowej, na podstawie informacji otrzymanej od Prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej konserwatywnie założono, że liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C66 i C68 nie przekroczy 5% w dotychczasowej populacji leczonej z udziałem chemioterapii zawierającej pochodną platyny i gemcytabiny w ramach załącznika C.28 (426 pacjentów).

W wariantcie A, wyniki analizy wpływu na budżet w I roku refundacji gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych (6 cykli leczenia) wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o 306 800 zł. Natomiast w wariantcie B wydatki płatnika oszacowano na poziomie 837 840 zł.

Należy zaznaczyć, że oszacowany wzrost wydatków wynika przede wszystkim z przyjętego wzrostu liczebności pacjentów leczonych.

Biorąc jednak pod uwagę opinie prof. Piotr Potemskiego oraz Dr Emilii Filipczyk-Cisarż wskazujące na niską częstość występowania analizowanych rozpoznań oraz potencjalne ich kodowanie w ramach innych, zbliżonych wskazań określonych w załączniku C28., ostatecznie proponowana zmiana może nie wpływać na wzrost populacji w scenariuszu nowym.

W związku z tym, powyższe wyniki można traktować jako wariant maksymalny.

Do głównych ograniczeń przeprowadzonych oszacowań należą:

- niepewność oszacowania wzrostu liczebności populacji docelowej, ze względu na rozbieżności w opiniach ekspertów oraz ograniczenia uwzględnionych danych NFZ i KRN;
- brak uwzględnienia wpływu wprowadzenia refundacji gemcytabiny na wykorzystanie schematu ddMVAC przyjętego jako komparator w niniejszej analizie oraz cisplatyny lub karboplatyny

w monoterapii, które zostały wskazane przez dr Emilię Filipczyk-Cisarż jako technologie aktualnie stosowane w analizowanych rozpoznaniach;

- brak uwzględnienia wpływu leczenia na efekty zdrowotne;
- brak uwzględnienia kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bloudek 2023	Bloudek, L.; Wright, P.; McKay, C.; Derleth, C.L.; Lill, J.S.; Lenero, E.; Hepp, Z.; Ramsey, S.D.; Sullivan, S.D.; Devine, B. Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of First-Line Therapies (1L) for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC). <i>Curr. Oncol.</i> 2023, 30, 3637–3647.
Brittle 2020	Birtle, A; Johnson, M; Chester, J; et al., Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2020; 395: 1268–77.
Freshwater 2019	Freshwater, T; Li, H; Valiathan. Ch; et al.; Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Response to First-Line Therapies for Advanced/Metastatic Urothelial Cancer Patients Who Are Cisplatin Ineligible, <i>Am J Clin Oncol</i> 2019;42:802–809.
Janisch 2019	Janisch, F; Abufaraj, M; Fajkovic, H; et al. Current Disease Management of Primary Urethral Carcinoma <i>European Urology Focus</i> 5 (2019) 722 – 734.
Leow 2020	Leow JJ, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. <i>Eur Urol</i> (2020)
Moschini 2017	Moschini, M; Shariat, S, F, Rouprêt, M; et al., Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies, <i>The Journal Of Urology</i> , Vol. 199, 1149-1157, May 2018.
Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne	
EAU A 2023	Gakis G, Witjes JA, Bruins HM, et al. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, European Association of Urology 2023, Update March 2023
EAU B 2023	Roupen M, Gontero P, Birtle A, et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma, European Association of Urology 2023, Update March 2023
ESMO 2021	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Mar;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861372.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Bladder Cancer, Version 3.2023 — May 25, 2023
PTOK 2022	Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. <i>Onkologia w praktyce klinicznej – Edukacja</i> 2022; 8 (4):229-291.
SITC 2021	Galsky MD, Balar AV, Black PC, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. <i>J Immunother Cancer.</i> 2021 Jul;9(7):e002552. doi: 10.1136/jitc-2021-002552. PMID: 34266883; PMCID: PMC8286774.
Pozostałe publikacje	
ChPL Gemcitabinum Accord	Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabinum Accord (data ostatniej aktualizacji: 07.10.2022 r.)
ChPL Gemsol	Charakterystyka produktu leczniczego Gemsol (data ostatniej aktualizacji: 09.09.2020 r.)
Komunikat DGL styczeń 2018 r. – kwiecień 2023 r.	NFZ. Komunikat DGL Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2023 r. Data opublikowania: 28.06.2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_8422.html (dostęp: 13.07.2023 r.)
Froemming 2018	Froemming A, Potretzke T, Takahashi N, Kim B. Upper tract urothelial cancer. <i>Eur J Radiol.</i> 2018 Jan;98:50-60. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29279170.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów https://onkologia.org.pl/
NCI 2022	National Cancer Institute, Urethral Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, https://www.cancer.gov , data ostatniej aktualizacji: 20.09.2022
Soria 2017	Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). <i>World J Urol.</i> 2017 Mar;35(3):379-387. doi: 10.1007/s00345-016-1928-x. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27604375.
Roupret 2023	Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al.. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. <i>Eur Urol.</i> 2023 Jul;84(1):49-64. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.013. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36967359.

12. Załączniki

12.1. Załącznik 1 – technologie refundowane w załączniku C.28 w ramach katalogu chemioterapii

Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *gemcytabinum* znajdujące się w katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierające go zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny

12.2. Załącznik 2 – obowiązująca treść załącznika C.28 w ramach katalogu chemioterapii

Tabela 17. Wykaz wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach załącznika C.28 w katalogu chemioterapii

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	GEMCYTABINUM	C11	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (NASOPHARYNX)
2	GEMCYTABINUM	C11.0	ŚCIANA GÓRNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
3	GEMCYTABINUM	C11.1	ŚCIANA TYLNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
4	GEMCYTABINUM	C11.2	ŚCIANA BOCZNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
5	GEMCYTABINUM	C11.3	ŚCIANA PRZEDNIA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
6	GEMCYTABINUM	C11.8	ZMIANY PRZEKRACZAJĄCE GRANICE CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
7	GEMCYTABINUM	C11.9	CZĘŚĆ NOSOWA GARDŁA, NIEOKREŚLONA
8	GEMCYTABINUM	C22.1	RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZWĄTROBOWYCH
9	GEMCYTABINUM	C23	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO
10	GEMCYTABINUM	C24	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH
11	GEMCYTABINUM	C24.0	ZEWNĄTRZWĄTROBOWE DROGI ŻÓŁCIOWE
12	GEMCYTABINUM	C24.1	BRODAWKA WIĘKSZA DWUNASTNICY VATERA
13	GEMCYTABINUM	C24.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH
14	GEMCYTABINUM	C24.9	DROGI ŻÓŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
15	GEMCYTABINUM	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
16	GEMCYTABINUM	C25.0	GŁOWA TRZUSTKI
17	GEMCYTABINUM	C25.1	TRZON TRZUSTKI
18	GEMCYTABINUM	C25.2	OGON TRZUSTKI
19	GEMCYTABINUM	C25.3	PRZEWÓD TRZUSTKOWY
20	GEMCYTABINUM	C25.4	CZĘŚĆ WEWNĄTRZWYDZIELNICZA TRZUSTKI
21	GEMCYTABINUM	C25.7	INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
22	GEMCYTABINUM	C25.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
23	GEMCYTABINUM	C25.9	TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
24	GEMCYTABINUM	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
25	GEMCYTABINUM	C34.0	OSKRZELE GŁÓWNE
26	GEMCYTABINUM	C34.1	PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
27	GEMCYTABINUM	C34.2	PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
28	GEMCYTABINUM	C34.3	PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
29	GEMCYTABINUM	C34.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
30	GEMCYTABINUM	C34.9	OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
31	GEMCYTABINUM	C38.4	OPŁUCNA
32	GEMCYTABINUM	C40	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
33	GEMCYTABINUM	C40.0	ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
34	GEMCYTABINUM	C40.1	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
35	GEMCYTABINUM	C40.2	KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
36	GEMCYTABINUM	C40.3	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ
37	GEMCYTABINUM	C40.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
38	GEMCYTABINUM	C40.9	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
39	GEMCYTABINUM	C45	MIĘDZYBŁONIAK
40	GEMCYTABINUM	C45.0	MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ
41	GEMCYTABINUM	C45.1	MIĘDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
42	GEMCYTABINUM	C45.2	MIĘDZYBŁONIAK OSIERDZIA
43	GEMCYTABINUM	C45.7	MIĘDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEŃ

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
44	GEMCYTABINUM	C45.9	MIĘDZYBŁONIAK, NIEOKREŚLONY
45	GEMCYTABINUM	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
46	GEMCYTABINUM	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
47	GEMCYTABINUM	C49.0	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
48	GEMCYTABINUM	C49.1	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
49	GEMCYTABINUM	C49.2	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
50	GEMCYTABINUM	C49.3	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
51	GEMCYTABINUM	C49.4	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
52	GEMCYTABINUM	C49.5	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
53	GEMCYTABINUM	C49.6	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
54	GEMCYTABINUM	C49.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
55	GEMCYTABINUM	C49.9	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
56	GEMCYTABINUM	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
57	GEMCYTABINUM	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
58	GEMCYTABINUM	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
59	GEMCYTABINUM	C50.2	ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
60	GEMCYTABINUM	C50.3	ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
61	GEMCYTABINUM	C50.4	ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
62	GEMCYTABINUM	C50.5	ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
63	GEMCYTABINUM	C50.6	CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
64	GEMCYTABINUM	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
65	GEMCYTABINUM	C50.9	SUTEK, NIEOKREŚLONY
66	GEMCYTABINUM	C54	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZONU MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
67	GEMCYTABINUM	C54.0	CIEŚŃ MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
68	GEMCYTABINUM	C54.1	BŁONA ŚLUZOWA MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
69	GEMCYTABINUM	C54.2	MIĘŚNIÓWKA MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
70	GEMCYTABINUM	C54.3	DNO MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
71	GEMCYTABINUM	C54.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZONU MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
72	GEMCYTABINUM	C54.9	TRZON MACICY, NIEOKREŚLONE <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
73	GEMCYTABINUM	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
74	GEMCYTABINUM	C57	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
75	GEMCYTABINUM	C57.0	TRĄBKA FALLOPIA
76	GEMCYTABINUM	C57.1	WIĘZADŁO SZEROKIE MACICY
77	GEMCYTABINUM	C57.2	WIĘZADŁO OBŁE MACICY
78	GEMCYTABINUM	C57.3	PRZYMACICZA

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
79	GEMCYTABINUM	C57.4	PRZYDATKI MACICY, NIEOKREŚLONE
80	GEMCYTABINUM	C57.7	INNE OKRESLONE ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE
81	GEMCYTABINUM	C57.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
82	GEMCYTABINUM	C57.9	ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
83	GEMCYTABINUM	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO
84	GEMCYTABINUM	C62	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA
85	GEMCYTABINUM	C62.0	JĄDRO NIEZSTĄPIONE
86	GEMCYTABINUM	C62.1	JĄDRO ZSTĄPIONE
87	GEMCYTABINUM	C62.9	JĄDRO, NIEOKREŚLONE
88	GEMCYTABINUM	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI, Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ <i>w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym</i>
89	GEMCYTABINUM	C65	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIEDNICZKI NERKOWEJ <i>w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym</i>
90	GEMCYTABINUM	C67	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCZERZA MOCZOWEGO
91	GEMCYTABINUM	C67.0	TRÓJKĄT PĘCZERZA MOCZOWEGO
92	GEMCYTABINUM	C67.1	SZCZYT PĘCZERZA MOCZOWEGO
93	GEMCYTABINUM	C67.2	ŚCIANA BOCZNA PĘCZERZA MOCZOWEGO
94	GEMCYTABINUM	C67.3	ŚCIANA PRZEDNIA PĘCZERZA MOCZOWEGO
95	GEMCYTABINUM	C67.4	ŚCIANA TYLNA PĘCZERZA MOCZOWEGO
96	GEMCYTABINUM	C67.5	SZYJA PĘCZERZA MOCZOWEGO
97	GEMCYTABINUM	C67.6	UJŚCIE MOCZOWODU
98	GEMCYTABINUM	C67.7	MOCZOWNIK
99	GEMCYTABINUM	C67.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PĘCZERZA MOCZOWEGO
100	GEMCYTABINUM	C67.9	PĘCZERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
101	GEMCYTABINUM	C76	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY UMIEJSCOWIEŃ INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH
102	GEMCYTABINUM	C76.0	GŁOWA, TWARZ I SZYJA
103	GEMCYTABINUM	C76.1	KLATKA PIERSIOWA
104	GEMCYTABINUM	C76.2	BRZUCH
105	GEMCYTABINUM	C76.3	MIEDNICA
106	GEMCYTABINUM	C76.4	KOŃCZYNA GÓRNA
107	GEMCYTABINUM	C76.5	KOŃCZYNA DOLNA
108	GEMCYTABINUM	C76.7	INNE NIEDOKŁADNIEOKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
109	GEMCYTABINUM	C76.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
110	GEMCYTABINUM	C80	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA
111	GEMCYTABINUM	C81	CHOROBA HODGKINA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
112	GEMCYTABINUM	C81.0	PRZEWAGA LIMFOCYTÓW <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
113	GEMCYTABINUM	C81.1	STWARDNIENIE GUZKOWE <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
114	GEMCYTABINUM	C81.2	MIESZANOKOMÓRKOWA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
115	GEMCYTABINUM	C81.3	ZMNIJSZENIE LIMFOCYTÓW <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
116	GEMCYTABINUM	C81.7	INNA CHOROBA HODGKINA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
117	GEMCYTABINUM	C81.9	CHOROBA HODGKINA, NIEOKREŚLONA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
118	GEMCYTABINUM	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
119	GEMCYTABINUM	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
120	GEMCYTABINUM	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
121	GEMCYTABINUM	C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
122	GEMCYTABINUM	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
123	GEMCYTABINUM	C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
124	GEMCYTABINUM	C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
125	GEMCYTABINUM	C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
126	GEMCYTABINUM	C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
127	GEMCYTABINUM	C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
128	GEMCYTABINUM	C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
129	GEMCYTABINUM	C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
130	GEMCYTABINUM	C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY)

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
			<i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
131	GEMCYTABINUM	C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
132	GEMCYTABINUM	C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
133	GEMCYTABINUM	C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
134	GEMCYTABINUM	C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
135	GEMCYTABINUM	C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
136	GEMCYTABINUM	C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
137	GEMCYTABINUM	C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
138	GEMCYTABINUM	C84.2	CHŁONIAK STREFY T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
139	GEMCYTABINUM	C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
140	GEMCYTABINUM	C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
141	GEMCYTABINUM	C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
142	GEMCYTABINUM	C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
143	GEMCYTABINUM	C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
144	GEMCYTABINUM	C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
145	GEMCYTABINUM	C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
146	GEMCYTABINUM	C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. Katalog C.28 (dostęp: 02.08.2023 r.)

12.3. Załącznik 3 – proponowana treść załącznika C.28 w ramach katalogu chemioterapii

Tabela 18. Projekt załącznika C.28 w katalogu chemioterapii dla substancji czynnej gemcytabina (wskazania pozarejestrycyjne wg kodu ICD-10 objęte przedmiotowym zleceniem wyróżniono pogrubioną czcionką)

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1	GEMCYTABINUM	C11	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA (NASOPHARYNX)
2	GEMCYTABINUM	C11.0	ŚCIANA GÓRNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
3	GEMCYTABINUM	C11.1	ŚCIANA TYLNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
4	GEMCYTABINUM	C11.2	ŚCIANA BOCZNA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
5	GEMCYTABINUM	C11.3	ŚCIANA PRZEDNIA CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
6	GEMCYTABINUM	C11.8	ZMIANY PRZEKRACZAJĄCE GRANICE CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
7	GEMCYTABINUM	C11.9	CZĘŚĆ NOSOWA GARDŁA, NIEOKREŚLONA
8	GEMCYTABINUM	C22.1	RAK PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH WEWNĄTRZ-WĄTROBOWYCH
9	GEMCYTABINUM	C23	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO
10	GEMCYTABINUM	C24	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI DRÓG ŻÓŁCIOWYCH
11	GEMCYTABINUM	C24.0	ZEWNĄTRZ-WĄTROBOWE DROGI ŻÓŁCIOWE
12	GEMCYTABINUM	C24.1	BRODAWKA WIĘKSZA DWUNASTNICY VATERA
13	GEMCYTABINUM	C24.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH
14	GEMCYTABINUM	C24.9	DROGI ŻÓŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
15	GEMCYTABINUM	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
16	GEMCYTABINUM	C25.0	GŁOWA TRZUSTKI
17	GEMCYTABINUM	C25.1	TRZON TRZUSTKI
18	GEMCYTABINUM	C25.2	OGON TRZUSTKI
19	GEMCYTABINUM	C25.3	PRZEWÓD TRZUSTKOWY
20	GEMCYTABINUM	C25.4	CZĘŚĆ WEWNĄTRZWYDZIELNICZA TRZUSTKI
21	GEMCYTABINUM	C25.7	INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
22	GEMCYTABINUM	C25.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
23	GEMCYTABINUM	C25.9	TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
24	GEMCYTABINUM	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
25	GEMCYTABINUM	C34.0	OSKRZELE GŁÓWNE
26	GEMCYTABINUM	C34.1	PŁAT GÓRNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE GÓRNE
27	GEMCYTABINUM	C34.2	PŁAT ŚRODKOWY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE ŚRODKOWE
28	GEMCYTABINUM	C34.3	PŁAT DOLNY PŁUCA LUB OSKRZELE PŁATOWE DOLNE
29	GEMCYTABINUM	C34.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OSKRZELA I PŁUCA
30	GEMCYTABINUM	C34.9	OSKRZELE LUB PŁUCO, NIEOKREŚLONE
31	GEMCYTABINUM	C38.4	OPŁUCNA
32	GEMCYTABINUM	C40	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
33	GEMCYTABINUM	C40.0	ŁOPATKA I KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
34	GEMCYTABINUM	C40.1	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY GÓRNEJ
35	GEMCYTABINUM	C40.2	KOŚCI DŁUGIE KOŃCZYNY DOLNEJ
36	GEMCYTABINUM	C40.3	KOŚCI KRÓTKIE KOŃCZYNY DOLNEJ

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
37	GEMCYTABINUM	C40.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWEJ KOŃCZYN
38	GEMCYTABINUM	C40.9	KOŚCI I CHRZĄSTKI STAWOWE KOŃCZYN, NIEOKREŚLONE
39	GEMCYTABINUM	C45	MIĘDZYBŁONIAK
40	GEMCYTABINUM	C45.0	MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ
41	GEMCYTABINUM	C45.1	MIĘDZYBŁONIAK OTRZEWNEJ
42	GEMCYTABINUM	C45.2	MIĘDZYBŁONIAK OSIERDZIA
43	GEMCYTABINUM	C45.7	MIĘDZYBŁONIAK INNYCH UMIEJSCOWIEŃ
44	GEMCYTABINUM	C45.9	MIĘDZYBŁONIAK, NIEOKREŚLONY
45	GEMCYTABINUM	C48.0	PRZESTRZEŃ ZAOTRZEWNOWA
46	GEMCYTABINUM	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
47	GEMCYTABINUM	C49.0	TKANKA ŁĄCZNA I INNE TKANKI MIĘKKIE GŁOWY, TWARZY I SZYI
48	GEMCYTABINUM	C49.1	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY GÓRNEJ ŁĄCZNIE Z BARKIEM
49	GEMCYTABINUM	C49.2	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KOŃCZYNY DOLNEJ ŁĄCZNIE Z BIODREM
50	GEMCYTABINUM	C49.3	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA KLATKI PIERSIOWEJ
51	GEMCYTABINUM	C49.4	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA BRZUCHA
52	GEMCYTABINUM	C49.5	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA MIEDNICY
53	GEMCYTABINUM	C49.6	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA TUŁOWIA, NIEOKREŚLONA
54	GEMCYTABINUM	C49.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TKANKI ŁĄCZNEJ I TKANKI MIĘKKIEJ
55	GEMCYTABINUM	C49.9	TKANKA ŁĄCZNA I TKANKA MIĘKKA, NIEOKREŚLONE
56	GEMCYTABINUM	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
57	GEMCYTABINUM	C50.0	BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
58	GEMCYTABINUM	C50.1	CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
59	GEMCYTABINUM	C50.2	ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
60	GEMCYTABINUM	C50.3	ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
61	GEMCYTABINUM	C50.4	ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
62	GEMCYTABINUM	C50.5	ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
63	GEMCYTABINUM	C50.6	CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
64	GEMCYTABINUM	C50.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
65	GEMCYTABINUM	C50.9	SUTEK, NIEOKREŚLONY
66	GEMCYTABINUM	C54	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZONU MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
67	GEMCYTABINUM	C54.0	CIEŚŃ MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
68	GEMCYTABINUM	C54.1	BŁONA ŚLUZOWA MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
69	GEMCYTABINUM	C54.2	MIĘŚNIÓWKA MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
70	GEMCYTABINUM	C54.3	DNO MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
71	GEMCYTABINUM	C54.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZONU MACICY <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
72	GEMCYTABINUM	C54.9	TRZON MACICY, NIEOKREŚLONE <i>w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego</i>
73	GEMCYTABINUM	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
74	GEMCYTABINUM	C57	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
75	GEMCYTABINUM	C57.0	TRĄBKA FALLOPIA
76	GEMCYTABINUM	C57.1	WIĘZADŁO SZEROKIE MACICY
77	GEMCYTABINUM	C57.2	WIĘZADŁO OBŁE MACICY
78	GEMCYTABINUM	C57.3	PRZYMACICZA
79	GEMCYTABINUM	C57.4	PRZYDATKI MACICY, NIEOKREŚLONE
80	GEMCYTABINUM	C57.7	INNE OKREŚLONE ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE
81	GEMCYTABINUM	C57.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻEŃSKICH NARZĄDÓW PŁCIOWYCH
82	GEMCYTABINUM	C57.9	ŻEŃSKIE NARZĄDY PŁCIOWE, NIEOKREŚLONE
83	GEMCYTABINUM	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO
84	GEMCYTABINUM	C62	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA
85	GEMCYTABINUM	C62.0	JĄDRO NIEZSTĄPIONE
86	GEMCYTABINUM	C62.1	JĄDRO ZSTĄPIONE
87	GEMCYTABINUM	C62.9	JĄDRO, NIEOKREŚLONE
88	GEMCYTABINUM	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI, Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ <i>w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym</i>
89	GEMCYTABINUM	C65	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIEDNICZKI NERKOWEJ <i>w przypadku: nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym</i>
90	GEMCYTABINUM	C66	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MOCZOWODU
91	GEMCYTABINUM	C67	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCHERZA MOCZOWEGO
92	GEMCYTABINUM	C67.0	TRÓJKĄT PĘCHERZA MOCZOWEGO
93	GEMCYTABINUM	C67.1	SZCZYT PĘCHERZA MOCZOWEGO
94	GEMCYTABINUM	C67.2	ŚCIANA BOCZNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
95	GEMCYTABINUM	C67.3	ŚCIANA PRZEDNIA PĘCHERZA MOCZOWEGO
96	GEMCYTABINUM	C67.4	ŚCIANA TYLNA PĘCHERZA MOCZOWEGO
97	GEMCYTABINUM	C67.5	SZYJA PĘCHERZA MOCZOWEGO
98	GEMCYTABINUM	C67.6	UJŚCIE MOCZOWODU
99	GEMCYTABINUM	C67.7	MOCZOWNIK
100	GEMCYTABINUM	C67.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PĘCHERZA MOCZOWEGO
101	GEMCYTABINUM	C67.9	PĘCHERZ MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
102	GEMCYTABINUM	C68	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH NARZĄDÓW MOCZOWYCH
103	GEMCYTABINUM	C68.0	CEWKA MOCZOWA
104	GEMCYTABINUM	C68.1	GRUCZOŁY CEWKI MOCZOWEJ

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
105	GEMCYTABINUM	C68.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE UKŁADU MOCZOWEGO
106	GEMCYTABINUM	C68.9	UKŁAD MOCZOWY, NIEOKREŚLONY
107	GEMCYTABINUM	C76	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY UMIEJSCOWIEŃ INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH
108	GEMCYTABINUM	C76.0	GŁOWA, TWARZ I SZYJA
109	GEMCYTABINUM	C76.1	KLATKA PIERSIOWA
110	GEMCYTABINUM	C76.2	BRZUCH
111	GEMCYTABINUM	C76.3	MIEDNICA
112	GEMCYTABINUM	C76.4	KOŃCZYNA GÓRNA
113	GEMCYTABINUM	C76.5	KOŃCZYNA DOLNA
114	GEMCYTABINUM	C76.7	INNE NIEDOKŁADNIEOKREŚLONE UMIEJSCOWIENIE
115	GEMCYTABINUM	C76.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE INNYCH I NIEDOKŁADNIEOKREŚLONYCH UMIEJSCOWIEŃ
116	GEMCYTABINUM	C80	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY BEZ OKREŚLENIA JEGO UMIEJSCOWIENIA
117	GEMCYTABINUM	C81	CHOROBA HODGKINA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
118	GEMCYTABINUM	C81.0	PRZEWAGA LIMFOCYTÓW <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
119	GEMCYTABINUM	C81.1	STWARDNIENIE GUZKOWE <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
120	GEMCYTABINUM	C81.2	MIESZANOKOMÓRKOWA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
121	GEMCYTABINUM	C81.3	ZMNIEJSZENIE LIMFOCYTÓW <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
122	GEMCYTABINUM	C81.7	INNA CHOROBA HODGKINA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
123	GEMCYTABINUM	C81.9	CHOROBA HODGKINA, NIEOKREŚLONA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
124	GEMCYTABINUM	C82	CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
125	GEMCYTABINUM	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
126	GEMCYTABINUM	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
127	GEMCYTABINUM	C82.2	WIELKOMÓRKOWY, GUZKOWY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
128	GEMCYTABINUM	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
129	GEMCYTABINUM	C82.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
130	GEMCYTABINUM	C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
131	GEMCYTABINUM	C83.0	Z MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
132	GEMCYTABINUM	C83.1	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
133	GEMCYTABINUM	C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
134	GEMCYTABINUM	C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
135	GEMCYTABINUM	C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
136	GEMCYTABINUM	C83.5	LIMFOBLASTYCZNY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
137	GEMCYTABINUM	C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY) <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
138	GEMCYTABINUM	C83.7	GUZ (CHŁONIAK) BURKITTA <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
139	GEMCYTABINUM	C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
140	GEMCYTABINUM	C83.9	ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
141	GEMCYTABINUM	C84	OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
142	GEMCYTABINUM	C84.0	ZIARNINIAK GRZYBIASTY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
143	GEMCYTABINUM	C84.1	CHOROBA SEZARY' EGO <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
144	GEMCYTABINUM	C84.2	CHŁONIAK STREFY T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
145	GEMCYTABINUM	C84.3	CHŁONIAK LIMFOEPITELIOIDALNY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
146	GEMCYTABINUM	C84.4	OBWODOWY CHŁONIAK Z KOMÓREK T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
147	GEMCYTABINUM	C84.5	INNE I NIEOKREŚLONE CHŁONIAKI T <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
148	GEMCYTABINUM	C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
149	GEMCYTABINUM	C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
150	GEMCYTABINUM	C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
151	GEMCYTABINUM	C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>
152	GEMCYTABINUM	C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY <i>w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe</i>

12.4. Załącznik 4 – dane NFZ (skojarzenie gemcytabiny z pochodną platyny u pacjentów leczonych w ramach obowiązującego załącznika C.28)

W latach 2017-2022 (dane dla 2022 r. dotyczą okresu od stycznia do października) schematy dwulekowe (skojarzenie gemcytabiny z pochodną platyny) u pacjentów leczonych w ramach obowiązującego załącznika C.28 stosowano u 9 689, 9 186, 8 671, 7 937, 7 119 i 4 977 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Liczba pacjentów leczonych schematami dwulekowymi we wskazaniach określonych w ramach obowiązującego załącznika C.28 [Źródło: baza SWIAD]

Pacjenci stosujący skojarzenia	2017	2018	2019	2020	2021	I-X 2022*
GEM+PLT	9 689	9 186	8 671	7 937	7 119	4 977
GEM+CAR	4 299	4 061	3 654	3 255	2 775	1 736
GEM+CIS	5 071	4 706	4 489	4 049	3 676	2 762
GEM+OXA	952	1 001	1 118	1 135	1 126	815
Wskaźnik zmiany schematu**	1,07	1,06	1,07	1,06	1,06	1,07

* na podstawie danych przekazanych przez NFZ wygenerowanych za rok 2022, w których brakuje informacji za listopad i grudzień – dane obejmują okres styczeń–październik 2022 r.

**wskaźnik zmiany schematu odzwierciedla sytuację praktyki klinicznej, gdzie w przypadku nietolerancji związku platyny proponowano pacjentowi inny związek; wartość powyżej 1 należy interpretować jako średnio więcej niż jeden związek platyny stosowany w schemacie dwulekowym z gemcytabiną w danym roku sprawozdawczym.

Skróty: CAR – karboplatyna; CIS – cisplatyna; GEM – gemcytabina; OXA – oksaliplatyna; PLT – platyna

Założenia i ograniczenia dotyczące pozyskanych danych:

- Celem identyfikacji stosowanych przez pacjentów schematów terapeutycznych, na podstawie danych zaczerpniętych z komunikatu SWIAD określono liczbę pacjentów w podziale na lata sprawozdawcze stosujących domniemane schematy dwulekowe z wykorzystaniem gemcytabiny, oparte o związki platyny (karboplatyna, cisplatyna, oksaliplatyna).
- Skonstruowano model danych oparty o indywidualny unikatowy identyfikator pacjenta a rok sprawozdawczy potraktowano jako zmienną grupującą.
- Analitycy Agencji prowadząc podobne oszacowania tego typu niejednokrotnie identyfikowali błędy sprawozdawcze, które mogą w nieznaczny sposób wpływać na przedstawione informacje jednak wnioskowanie pozostaje prawidłowe.
- Ze względu na wykorzystanie roku sprawozdawczego jako zmiennej grupującej należy mieć na uwadze, że rok sprawozdawczy może odbiegać od rzeczywistej daty wykonania świadczenia, przykładowo, jeśli pacjent rozpoczął świadczenie w grudniu 2015 roku a zakończył w styczniu 2016 roku wówczas zostanie sprawozdany w 2016 roku. Powyższe może w nieznaczny sposób wpływać na przedstawione informacje.

12.5. Załącznik 5 – Strategie wyszukiwania

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 2-3.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic] OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Cancer*[Title/Abstract])) OR (Ureteral Cancer*[Title/Abstract])) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract]),,, ""ureteral neoplasm""[MeSH Major Topic] OR ""ureteral neoplasm""[Title/Abstract] OR ""ureter neoplasm""[Title/Abstract] OR ""ureter cancer""[Title/Abstract] OR ""ureteral cancer""[Title/Abstract] OR ""ureteral neoplasm""[Title/Abstract]"	4 596
2	(((((urethral cancer*[MeSH Terms] OR (urethral cancer*[Title/Abstract])) OR (Urethra Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethra cancer*[Title/Abstract]),,, ""Urethra""[MeSH Terms] OR ""Urethra""[All Fields] OR ""urethral""[All Fields] OR ""urethrally""[All Fields] OR ""urethritis""[MeSH Terms] OR ""urethritis""[All Fields] OR ""urethritides""[All Fields]) AND ""cancer""[MeSH Terms] OR ""urethral cancer""[Title/Abstract] OR ""urethra neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urethral neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urethra cancer""[Title/Abstract]"	569
3	(((((Urologic Neoplasm*[MeSH Terms] OR (Urologic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urological Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urologic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urological Cancer*[Title/Abstract]),,, ""urologic neoplasm""[MeSH Terms] OR ""urologic neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urological neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urinary tract neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urinary tract cancer""[Title/Abstract] OR ""urologic cancer""[Title/Abstract] OR ""urological cancer""[Title/Abstract]"	154 166
4	((((Gemcitabine[MeSH Terms] OR (Gemcitabine[Title/Abstract])) OR (Gemcitabine Hydrochloride[Title/Abstract]),,, ""Gemcitabine""[MeSH Terms] OR ""Gemcitabine""[Title/Abstract] OR ""gemcitabine hydrochloride""[Title/Abstract]"	20 807
5	((((((((ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic] OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Cancer*[Title/Abstract])) OR (Ureteral Cancer*[Title/Abstract])) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (((((urethral cancer*[MeSH Terms] OR (urethral cancer*[Title/Abstract])) OR (Urethra Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethra cancer*[Title/Abstract])) OR (((((((Urologic Neoplasm*[MeSH Terms] OR (Urologic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urological Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urologic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urological Cancer*[Title/Abstract]),,, ""ureteral neoplasm""[MeSH Major Topic] OR ""ureteral neoplasm""[Title/Abstract] OR ""ureter neoplasm""[Title/Abstract] OR ""ureter cancer""[Title/Abstract] OR ""ureteral cancer""[Title/Abstract] OR ""ureteral neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urethra""[MeSH Terms] OR ""Urethra""[All Fields] OR ""urethral""[All Fields] OR ""urethrally""[All Fields] OR ""urethritis""[MeSH Terms] OR ""urethritis""[All Fields] OR ""urethritides""[All Fields]) AND ""cancer""[MeSH Terms] OR ""urethral cancer""[Title/Abstract] OR ""urethra neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urethral neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urethra cancer""[Title/Abstract] OR ""urologic neoplasm""[MeSH Terms] OR ""urologic neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urological neoplasm""[Title/Abstract] OR ""urinary tract	154 347

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	neoplasm*[Title/Abstract] OR "urinary tract cancer"[Title/Abstract] OR "urologic cancer"[Title/Abstract] OR "urological cancer"[Title/Abstract]"	
6	((((Gemcitabine[MeSH Terms]) OR (Gemcitabine[Title/Abstract])) OR (Gemcitabine Hydrochloride[Title/Abstract])) AND (((((((ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic]) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Cancer*[Title/Abstract])) OR (Ureteral Cancer*[Title/Abstract])) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (((((urethral cancer*[MeSH Terms]) OR (urethral cancer*[Title/Abstract])) OR (Urethra Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethra cancer*[Title/Abstract])) OR (((((((Urologic Neoplasm*[MeSH Terms]) OR (Urologic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urological Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urologic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urological Cancer*[Title/Abstract]))),,,"("Gemcitabine"[MeSH Terms] OR "Gemcitabine"[Title/Abstract] OR "gemcitabine hydrochloride"[Title/Abstract]) AND ("ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic] OR "ureteral neoplasm*[Title/Abstract] OR "ureter neoplasm*[Title/Abstract] OR "ureter cancer*[Title/Abstract] OR "ureteral cancer*[Title/Abstract] OR "ureteral neoplasm*[Title/Abstract] OR (((("Urethra"[MeSH Terms] OR "Urethra"[All Fields] OR "urethral"[All Fields] OR "urethrally"[All Fields] OR "urethritis"[MeSH Terms] OR "urethritis"[All Fields] OR "urethritides"[All Fields]) AND "cancer*[MeSH Terms]) OR "urethral cancer*[Title/Abstract] OR "urethra neoplasm*[Title/Abstract] OR "urethral neoplasm*[Title/Abstract] OR "urethra cancer*[Title/Abstract] OR ("urologic neoplasm*[MeSH Terms] OR "urologic neoplasm*[Title/Abstract] OR "urological neoplasm*[Title/Abstract] OR "urinary tract neoplasm*[Title/Abstract] OR "urinary tract cancer*[Title/Abstract] OR "urologic cancer*[Title/Abstract] OR "urological cancer*[Title/Abstract]))"	1 477
7	((((Gemcitabine[MeSH Terms]) OR (Gemcitabine[Title/Abstract])) OR (Gemcitabine Hydrochloride[Title/Abstract])) AND (((((((ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic]) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Ureter Cancer*[Title/Abstract])) OR (Ureteral Cancer*[Title/Abstract])) OR (ureteral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (((((urethral cancer*[MeSH Terms]) OR (urethral cancer*[Title/Abstract])) OR (Urethra Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethral neoplasm*[Title/Abstract])) OR (urethra cancer*[Title/Abstract])) OR (((((((Urologic Neoplasm*[MeSH Terms]) OR (Urologic Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urological Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Urinary Tract Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urologic Cancer*[Title/Abstract])) OR (Urological Cancer*[Title/Abstract]))),,,"("Gemcitabine"[MeSH Terms] OR "Gemcitabine"[Title/Abstract] OR "gemcitabine hydrochloride"[Title/Abstract]) AND ("ureteral neoplasm*[MeSH Major Topic] OR "ureteral neoplasm*[Title/Abstract] OR "ureter neoplasm*[Title/Abstract] OR "ureter cancer*[Title/Abstract] OR "ureteral cancer*[Title/Abstract] OR "ureteral neoplasm*[Title/Abstract] OR (((("Urethra"[MeSH Terms] OR "Urethra"[All Fields] OR "urethral"[All Fields] OR "urethrally"[All Fields] OR "urethritis"[MeSH Terms] OR "urethritis"[All Fields] OR "urethritides"[All Fields]) AND "cancer*[MeSH Terms]) OR "urethral cancer*[Title/Abstract] OR "urethra neoplasm*[Title/Abstract] OR "urethral neoplasm*[Title/Abstract] OR "urethra cancer*[Title/Abstract] OR ("urologic neoplasm*[MeSH Terms] OR "urologic neoplasm*[Title/Abstract] OR "urological neoplasm*[Title/Abstract] OR "urinary tract neoplasm*[Title/Abstract] OR "urinary tract cancer*[Title/Abstract] OR "urologic cancer*[Title/Abstract] OR "urological cancer*[Title/Abstract]))" Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	112

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 2-3.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ureter tumor/	2 078
2	"ureter tumor*".ab,kw,ti.	135
3	"ureteral neoplasm*".ab,kw,ti.	209
4	"Ureter Neoplasm*".ab,kw,ti.	10
5	"Ureter Cancer*".ab,kw,ti	157
6	"Ureteral Cancer*".ab,kw,ti.	419
7	urethra cancer/	562
8	"urethra cancer*".ab,kw,ti.	16
9	"urethra cancer*".ab,kw,ti.	16
10	"urethral cancer*".ab,kw,ti.	359

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	"Urethra Neoplasm*".ab,kw,ti.	3
12	"urethral neoplasm*".ab,kw,ti.	108
13	urinary tract tumor/	1 265
14	"urinary tract tumor*".ab,kw,ti.	578
15	"Urologic Neoplasm*".ab,kw,ti.	303
16	"Urological Neoplasm*".ab,kw,ti.	98
17	"Urological Neoplasm*".ab,kw,ti.	83
18	"Urinary Tract Cancer*".ab,kw,ti.	904
19	"Urologic Cancer*".ab,kw,ti.	978
20	gemcitabine/	72 161
21	gemcitabine.ab,kw,ti.	35 102
22	Gemcitabine Hydrochloride.ab,kw,ti.	189
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	7 252
24	20 or 21 or 22	74 803
25	23 and 24	198
26	limit 25 to embase	163

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 2-3.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ureteral Neoplasms] explode all trees	33
2	(ureteral neoplasm):ti,ab,kw	33
3	(ureteral neoplasms):ti,ab,kw	84
4	(Ureter Neoplasm):ti,ab,kw	45
5	(Ureter Neoplasms):ti,ab,kw	81
6	(Ureter Cancer):ti,ab,kw	227
7	(Ureter Cancers):ti,ab,kw	21
8	(Ureteral Cancer):ti,ab,kw	133
9	(Ureteral Cancers):ti,ab,kw	7
10	MeSH descriptor: [Urethral Neoplasms] explode all trees	19
11	(urethral cancer):ti,ab,kw	392
12	(urethral cancers):ti,ab,kw	10
13	(Urethra Neoplasm):ti,ab,kw	69
14	(Urethra Neoplasms):ti,ab,kw	180
15	(urethral neoplasm):ti,ab,kw	50
16	(urethral neoplasms):ti,ab,kw	174
17	(urethra cancer):ti,ab,kw	400
18	(urethra cancers):ti,ab,kw	18
19	MeSH descriptor: [Urologic Neoplasms] explode all trees	3 729
20	(Urologic Neoplasm):ti,ab,kw	86
21	(Urologic Neoplasms):ti,ab,kw	292
22	(Urological Neoplasm):ti,ab,kw	108
23	(Urological Neoplasms):ti,ab,kw	261
24	(Urinary Tract Neoplasm):ti,ab,kw	404
25	(Urinary Tract Neoplasms):ti,ab,kw	705

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
26	(Urinary Tract Cancer):ti,ab,kw	1 838
27	(Urinary Tract Cancers):ti,ab,kw	127
28	(Urologic Cancer):ti,ab,kw	321
29	(Urologic Cancers):ti,ab,kw	27
30	MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees	2 310
31	(Gemcitabine):ti,ab,kw	6 906
32	("gemcitabine hydrochloride"):ti,ab,kw	149
33	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	6 475
34	#30 or #31 or #32	6 906
35	#33 and #34	266
