

Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego	10
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	18
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
2.8 Wybór populacji docelowej	21
3 Interwencja	23
3.1 Charakterystyka interwencji	23
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	24
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	24
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	25
3.1.4 Mechanizm działania	26
3.1.5 Przeciwwskazania	26
3.1.6 Przedawkowanie	26
3.1.7 Działania niepożądane	26
3.1.8 Kompetencje personelu	29
3.2 Status refundacyjny w Polsce	29
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu	30
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu	31
3.5 Rekomendacje refundacyjne	31
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	31
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	35
4 Technologie opcjonalne	37
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	37
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	38
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	47
4.3.1 Związki platyny	47
4.3.2 Fluoracyl	59

4.3.3 Cetuksymab.....	63
5 Efekty zdrowotne	69
6 Rodzaj i jakość dowodów	71
7 Podsumowanie	72
Aneks 1. Program lekowy	73
Spis tabel.....	76
Spis rycin.....	77
Bibliografia.....	78

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristic</i>)
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Niemiecka Federalna Komisja ds. Zdrowia
HAS	Haute Autorite de Sante
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland
NHS	system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PF	skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	Nowozelandzka Agencja Zarządzania Farmaceutycznego
PS	stan sprawności chorego (ang. <i>performance status</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>squamous cell carcinoma of the head and neck</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TK	tomografia komputerowe (ang. <i>computed tomography</i> , CT)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis Classification of Malignant Tumour</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie zakresu raportu HTA dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Problem zdrowotny

Nabłonkowe nowotwory głowy i szyi obejmują raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują, że ujmowane są one w jednej grupie. Zdecydowaną większość nowotworów nabłonkowych głowy i szyi, ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych.

Epidemiologia

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Zapadalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet. Według danych KRN, w 2017 roku liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi wynosiła 6 675 pacjentów. Biorąc pod uwagę odsetek postaci płaskonabłonkowej wśród wszystkich nowotworów złośliwych głowy i szyi wynoszący 90%, szacunkowa zapadalność na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wynosi około 6 tys. Szacunkowa liczebność populacji z chorobą nawrotowa lub przerzutami w lokalizacji wskazanej wnioskowanym programem lekowym (kod ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) to około 1200 pacjentów.

Metody leczenia

Zgodnie z wytycznymi PTOK dotyczącymi rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych, jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. W przypadku większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków. Opcją terapeutyczną w I linii leczenia jest terapia skojarzona, złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu. Biorąc pod uwagę datę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualnymi wytycznymi uwzględniającymi wnioskowaną terapię są wytyczne europejskie (ESMO) oraz amerykańskie (NCCN). Aktualne wytyczne ESMO zalecają stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub w połączeniu z platyną/5-FU u pacjentów z nawrotowym/przerzutowym SCCHN, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej jest dodatni, na podstawie silnych rekomendacji i dowodów o wysokiej jakości. Aktualne wytyczne NCCN zalecają stosowanie w I linii leczenia immunoterapii w postaci pembrolizumabu w połączeniu z pochodnymi platyny (cisplatyną bądź karboplatyną) lub pembrolizumabu w monoterapii (rekomendacje na podstawie dowodów o wysokiej jakości).

Sytuacja refundacyjna

Obecnie pembrolizumab (Keytruda®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi związku platyny i fluoracylu oraz, w ramach programu lekowego B.52, cetuksymabem w skojarzeniu

z chemioterapią opartą na związkach platyny i 5-FU, w zakresie wskazań ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii lub terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;
- (C) komparatory, do których należy:
 - cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;
 - chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedź na leczenie (najlepsza osiągnięta), jakość życia;
 - działania niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- (S) typ badań:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie zakresu raportu HTA dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowany zostanie kontekst kliniczny według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do:

- populacji, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencji (I),
- komparatorów (C),
- punktów końcowych (O)
- rodzaju badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują:

- jamę ustną;
- gardło;
- krtani;
- jamę nosową;
- gruczoły ślinowe;
- zatoki oboczne nosa.

Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa [PTOK 2013]. Zdecydowaną większość nowotworów nabłonkowych głowy i szyi, ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych [PTOK 2013].

2.2 Etiologia i patogeneza

Do czynników rakotwórczych w przypadku powstawania płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi zalicza się [PTOK 2013]:

- ekspozycję błon śluzowych na dym tytoniowy;
- nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu;
- złą higienę jamy ustnej;
- mechaniczne, przewlekłe drażnienie błony śluzowej (niedopasowane protezy stomatologiczne, ukruszone zęby);
- infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* - HPV), dotyczy to głównie przypadków raka ustnej części gardła i jamy ustnej.

U pacjentów z nowotworami nabłonkowymi głowy i szyi często stwierdza się również zaburzenia molekularne, takie jak mutacje genów supresorowych (np. TP53), mutacje w sekwencjach mikrosatelitarnych (mutacje genów *missmatch repair* odpowiedzialnych za naprawę DNA), ekspresje, nadekspresje i mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) i innych z rodziny HER, mutacje w genach czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*) i odpowiednich receptorów oraz amplifikacja niektórych onkogenów (np. BCL-1 czy INT-2) [PTOK 2013].

Chorzy na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cechują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu. Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtani) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk). Ryzyko to szacuje się na prawie 2% rocznie oraz 36% w ciągu 20 lat. Podstawową przyczyną tego zjawiska jest narażenie na wspólne dla obu nowotworów czynniki kancerogenne [PTOK 2013].

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie patomorfologiczne nowotworu narządów głowy i szyi opiera się na ocenie biopsji wycinkowej pobranej – najlepiej – z ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionego węzła chłonnego. Ocena cytologiczna materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) jest niewystarczająca dla ustalenia rozpoznania pierwotnego. Wyjątek stanowią nowotwory dużych gruczołów ślinowych, w przypadku których wyjściowym leczeniem jest zawsze zabieg operacyjny [PTOK 2013].

Algorytm diagnostyczny mający na celu ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania w przypadku nowotworów głowy i szyi obejmuje [KRN]:

- wywiad,
- badanie lekarskie z oceną węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych,
- badanie laryngologiczne, w tym endoskopowe,
- biopsję podejrzanych zmian,
- badanie obrazowe (między innymi tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny),
- ultrasonografia węzłów chłonnych szyi.

Konieczne jest również wykonanie podstawowych badań wykluczających przerzuty odległe lub obecność drugiego, niezależnego, nowotworu dróg oddechowych, które obejmują zwykle rentgenografię (RTG) klatki piersiowej w 2 projekcjach i USG jamy brzusznej [PTOK 2013].

2.3.1 Ocena stopnia zróżnicowania histologicznego

Z patomorfologicznego punktu widzenia wyróżnia się trzy podstawowe podtypy raka płaskonabłonkowego, zależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu:

- wysoko zróżnicowane (G 1);
- średnio zróżnicowane (G2);
- nisko zróżnicowane (G 3).

Raki wysoko zróżnicowane rozwijają się przede wszystkim w obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła; raki o niskim stopniu zróżnicowania obejmują ustną część gardła, szczególnie okolice migdałków i łuków podniebiennych oraz podniebienia miękkiego i tylnej ściany gardła, natomiast w jamie nosowej i nosowej części gardła dominują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące i niezróżnicowane [PTOK 2013].

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania wg skali TNM

W odniesieniu do nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i „patologicznego” (pTNM) rekomendowaną przez UICC/AJCC, gdzie:

- T (*tumor* - guz) określa zasięg guza pierwotnego, jego wielkość i naciekanie sąsiednich struktur;
- N (*nodus* - węzeł) stan regionalnych węzłów chłonnych;
- M (*metastasis* - przerzut) obecność lub brak przerzutów odległych.

Klasyfikacja pTNM może być oceniona jedynie u chorych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, na podstawie badania patomorfologicznego usuniętych tkanek. Kategorie pT, pN i pM odpowiadają kategoriom klinicznym T, N i M [PTOK 2013].

Klasyfikację TNM przedstawiono w tabeli poniżej [PTOK 2013, KRN].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku narządów głowy i szyi.

Cecha	Charakterystyka
Cecha T - wspólne dla wszystkich lokalizacji*	
TX	guz pierwotny nie może być oceniony
T0	brak klinicznych cech guza pierwotnego
Tis	rak <i>in situ</i>
Cecha N - wspólne dla wszystkich lokalizacji (N1, N2, N3 - wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła)	
Nx	regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze < 3 cm
N2	przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej:
N2a	przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiagający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm
N2b	przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiaga w największym wymiarze > 6 cm
N2c	przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiaga w największym wymiarze > 6 cm
N3	przerzuty do węzłów chłonnych osiagające w największym wymiarze > 6 cm
Cecha M - wspólne dla wszystkich lokalizacji	
Mx	przerzuty odległe nie są ocenione
M0	przerzuty odległe nieobecne
M1	przerzuty odległe obecne

* cechy od T1 do T4 zostały scharakteryzowane w zależności od miejsca lokalizacji nowotworu narządów głowy i szyi. W powyższej tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę cech wspólnych dla wszystkich lokalizacji, szczegółową charakterystykę przedstawiono w aneksie 1.

Określenie cech TNM umożliwia zakwalifikowanie danego nowotworu do konkretnego stopnia zaawansowania klinicznego, określanego liczbami rzymskimi od I do IV z podpunktami literowymi (np. Ia, Ib, IIc, IIIa, IV). Głównym celem klasyfikacji jest określenie rokowania, planowania leczenia oraz ocena wyników i możliwości ich porównania z wynikami uzyskanymi w różnych ośrodkach.

Stadia kliniczne scharakteryzowano w tabeli zamieszczonej poniżej [PTOK 2013].

Tab. 2. Stopnie zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy.

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T	N3	M0
	Każde T	Każde N	M1

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne. [PTOK 2013].

Częstym pierwszym objawem nowotworu głowy i szyi jest powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, które spowodowane jest obecnością przerzutów w tych strukturach [KRN].

Przebieg naturalny

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle

względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10-20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wczesnie tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%) [PTOK 2013].

Rokowanie

Rokowanie zależy w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-letnie wynosiły około 70% [KRN]. Ważnym czynnikiem prognostycznym jest również stan okolicznych węzłów chłonnych. Rokowanie pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości jest złe - średnie przeżycie pacjentów wynosi od 3 do 6 miesięcy [AOTMiT.OT.422.9.2019].

Monitorowanie postępu choroby/wyników leczenia

Ocena skuteczności leczenia systemowego obejmuje 4 kategorie, definiowane najczęściej zgodnie ze skalą RECIST (tabela poniżej): odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR), odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR), stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD) i progresję choroby (ang. *progressive disease*, PD). Poprawna ocena odpowiedzi na leczenie wymaga dokonania dokładnego pomiaru zmian chorobowych przed leczeniem oraz jego powtórzeń w określonych odstępach czasu (zwykle wykorzystuje się do tego badania obrazowe, np. tomografię komputerową). Odpowiedź uznaje się za faktyczną, jeśli utrzymuje się co najmniej 4 tygodnie [onkologia.mp.pl].

Tab. 3. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji RECIST 1.1 [Płuzański 2014].

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Zapadalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet. Według danych KRN,

w 2017 roku liczba nowych zachorowań na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi wynosiła 6 675 pacjentów – patrz Tab. 4. Posługując się danymi WHO, dotyczącymi odsetka postaci płaskonabłonkowej wśród wszystkich nowotworów złośliwych głowy i szyi wynoszącego 90% [WHO 2014], oszacowano, że zapadalność na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wynosi około 6 tys.

Szczyt zachorowań zarówno u mężczyzn, jak i kobiet przypada na 55-64 r.ż., jednak z danych Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi [OPPNGiS] wynika, że zmienia się profil pacjentów, którzy zapadają na te choroby. Coraz częściej nowotwory z tej grupy diagnozowane są jednak u osób poniżej 40 r.ż., które nie paliły, ani nie używały alkoholu. Czynnikiem ryzyka w tej grupie jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) [ISB zdrowie].

Tab. 4. Zapadalność na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi (KRN 2017).

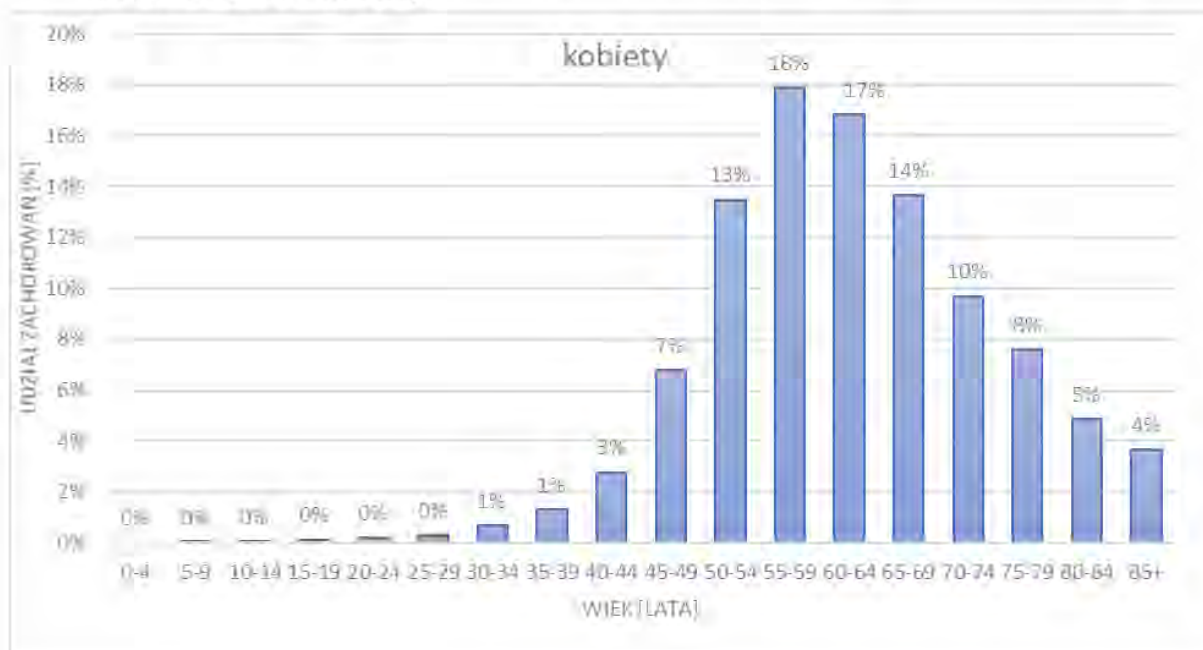
Wskazanie	ICD 10	Liczba zachorowań
Nowotwory złośliwe wargi	C00	354
Nowotwór złośliwy nasady języka	C01	228
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	C02	536
Nowotwór złośliwy dziąsła	C03	128
Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	C04	494
Nowotwór złośliwy podniebienia	C05	156
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	C06	207
Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	C07	284
Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	C08	115
Nowotwory złośliwe migdałka	C09	624
Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx)	C10	279
Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx)	C11	152
Nowotwór złośliwy schyłku gruszkowatego	C12	166
Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła (hypopharynx) w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	C13	343
Nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu	C14	102
Nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego	C30	126
Nowotwór złośliwy zatok przynosowych	C31	134
Nowotwór złośliwy krtani	C32	2224
Nowotwór złośliwy tchawicy	C33	23
SUMA		6 675

Według danych MPZ (Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ), w 2019 roku nowotwory jamy ustnej, nosogardzieli i krtani oraz były odpowiedzialne za utratę 97 528 DALY (ang. disability adjusted life-years - lata życia skorygowane niesprawnością) w tym 94 935 YLL (ang. years of life lost - liczba utraconych lat życia) i 2 593 YLD (ang. years lost due to disability - liczba

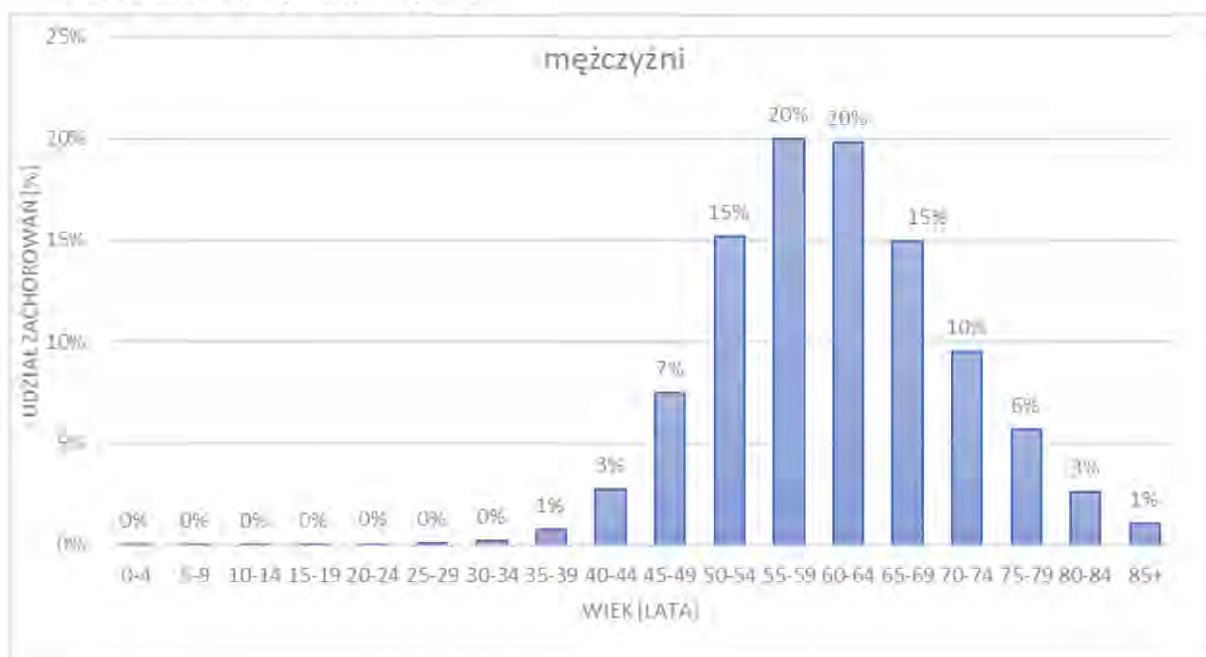
lat przeżytych w niepełnosprawności) [WHO-DALY]. Przypisując DALY koszt PKB per capita (55 066 PLN - dane GUS na 2018 rok), obciążenie ekonomiczne dla tej grupy nowotworów wynosi 5 370 475 747 PLN.

Szacuje się (dane KRN), że około 66% mężczyzn i 43% kobiet ma rozpoznawaną chorobę w wieku produkcyjnym (patrz Rys. 1 i Rys. 2). Ma duże znaczenie w kontekście kosztów pośrednich związanych z tą chorobą.

Rys. 1. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - kobiety.



Rys. 2. Rozkład wieku pacjentów z rakiem szyi i głowy (na podstawie danych KRN 1999-2017) - mężczyźni.



Szacunkowe koszty pośrednie związane z absencją chorobową, niepełnosprawnością i przedwczesnym zgonem oszacowane w oparciu o dane rozprawy doktorskiej Macioch 2014 [Macioch 2014].

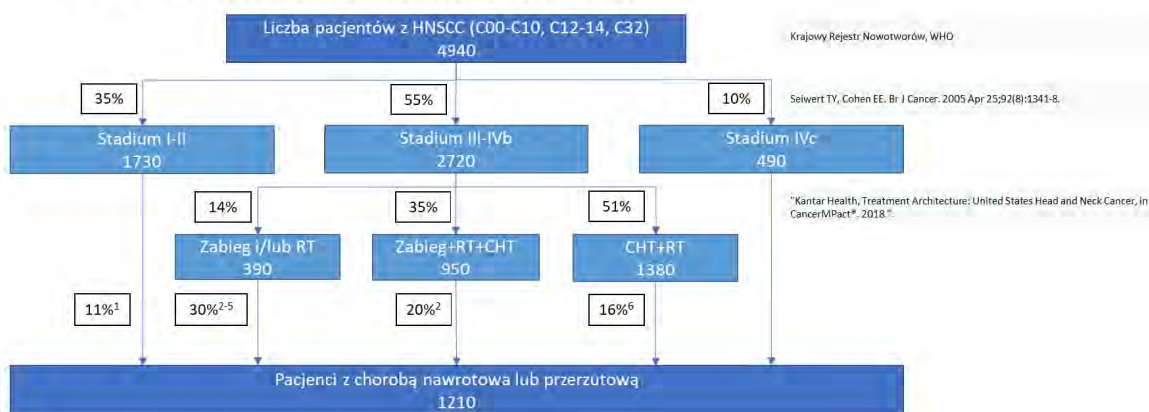
Tab. 5. Koszty pośrednie związane z absencją chorobową, niepełnosprawnością i przedwczesnym zgonem u pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

ICD-10	Absencja chorobowa (populacja ogólna)	Niepełnosprawność (populacja ogólna)	Przedwczesny zgon (populacja ogólna)	Całkowity koszt absenteizmu (populacja ogólna)
C01	4 268 253	7 887 115	29 370 750	41 526 118
C02	7 292 930	7 146 200	89 586 817	104 025 947
C03	2 052 771	2 212 576	9 265 798	13 531 145
C04	8 427 547	16 224 590	98 496 686	123 148 823
C05	3 187 388	3 212 085	15 813 455	22 212 928
C06	3 889 078	4 470 188	26 456 484	34 815 751
C09	8 105 031	11 075 956	77 114 745	96 295 732
C10	6 213 518	7 224 650	42 352 747	55 790 915
C12	1 621 297	3 479 396	8 346 192	13 446 884
C13	6 265 818	13 287 079	53 454 852	73 007 750
C14	2 269 234	4 709 896	94 199 377	101 178 508
C32	47 328 501	142 040 708	387 314 147	576 683 355

Populacja z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi

Oszacowanie liczebności populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi jest utrudniona, ponieważ brakuje piśmiennictwa i danych specyficznych dla Polski. W związku z powyższym wykorzystano dane pochodzące głównie z dostępnego piśmiennictwa oraz szacunki ekspertów klinicznych. Na podstawie danych o stadium choroby oraz wskaźników nawrotów w zależności od stadium choroby i sposobu leczenia oszacowano liczebność populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z lokalizacją wskazaną we wniosku (kod ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) na około 1210 pacjentów - patrz Rysunek 1.

Rysunek 1. Oszacowanie populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi.



1. Sivanandan, R., et al., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 130, no. 12, pp. 1369-73, 2004.
2. Cooper, J.S., et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, vol. 84, no. 5, p. 119, 2012.
3. Bernier, J., et al., N Engl J Med, vol. 350, no. 19, pp. 1945-52, 2004.
4. Kollj, V.R., et al., Arch Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 126, no. 3, pp. 413-6, 2000.
5. Horiot, J.C., et al., Radiother Oncol, vol. 25, no. 4, pp. 231-41, 1992.
6. Pignon, J.P., et al., Radiother Oncol, vol. 92, no. 1, pp. 4-14, 2009.

Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem

Odsetki pacjentów kwalifikowanych do leczenia systemowego oraz bez przeciwwskazań do chemioterapii opartej na platynie przyjęto na podstawie opublikowanej w biuletynie informacji publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizy wpływu na budżet dla cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami [AWA Erbitux 2018].

W celu oszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem przyjęto odsetki pacjentów z CPS \geq 1 pochodzące z badania KEYNOTE-048. Ekspresja PD-L1 określona była wśród 85,5% uczestników badania jako CPS \geq 1 [Burtness 2019].

Oszacowana liczebność populacji pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi kwalifikujących się do potencjalnie do leczenia pembrolizumabem wynosi około 310-580 pacjentów.

Rysunek 2. Oszacowanie populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.



2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Przy opracowywaniu planu leczenia w każdym przypadku należy wziąć pod uwagę [PTOK 2013]:

- czynniki zależne od nowotworu:
 - stopień zaawansowania klinicznego,
 - stopień zaawansowania histopatologicznego,
 - umiejscowienie,
- czynniki zależne od pacjenta:
 - wiek,
 - stopień sprawności,
 - choroby towarzyszące,
 - stan odżywienia.

Chirurgia

Rutynowymi metodami postępowania u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I -II) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie. Niewielki odsetek pacjentów z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, kwalifikuje się do ratującej chirurgii [PTOK 2013].

Radioterapia

Napromienianie, samodzielne bądź skojarzone z chemioterapią, można rozważyć u grupy chorych spełniających następujące warunki [PTOK 2013]:

- wczesny stopień zaawansowania klinicznego (I - II),
- ograniczona objętość tkanki wymagająca napromieniania,
- obszar wymagający napromieniowania zlokalizowany poza narządami krytycznymi;

Skuteczność radioterapii można zwiększyć poprzez skojarzenie z chemioterapią lub napromieniowaniem śródtkankowym (brachyterapią).

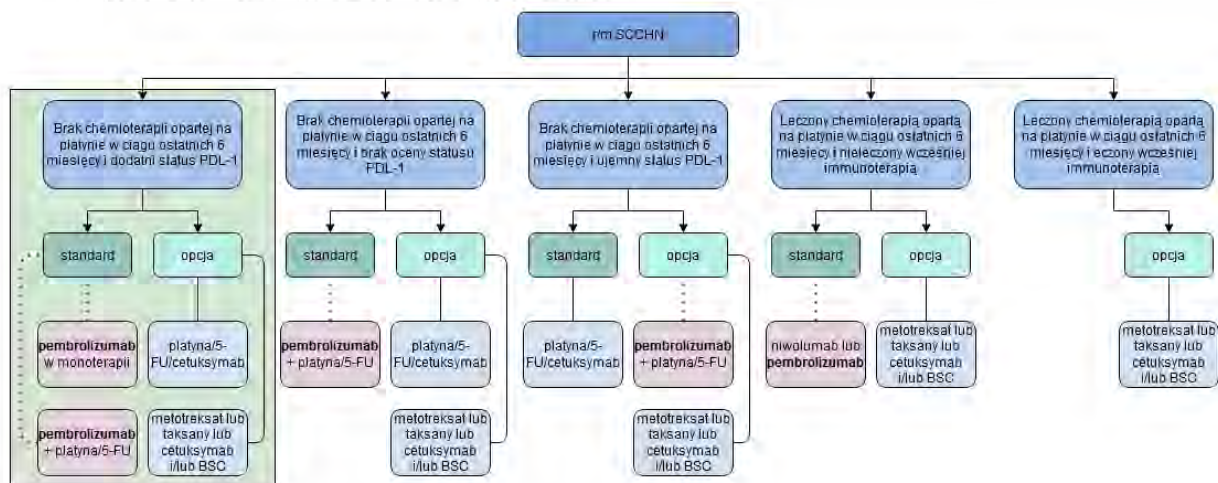
Terapia systemowa

Terapia znalazła swoje miejsce w leczeniu nawrotów lub rozsiewu nowotworowego [PTOK 2013]. W chemioterapii, w różnych liniach leczenia stosuje się [PTOK 2013]: pochodne platyny (cisplatynę, karboplatinę), taksany, metotreksat, ifosfamid, bleomycynę, fluorouracyl. Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków zwiększa skuteczność terapii. Najczęściej stosowanym schematem jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF). Leczeniem ukierunkowane molekularnie (cetuksymab) kojarzone jest z tradycyjnymi metodami leczenia (radioterapią w chorobie miejscowo zaawansowanej i chemioterapią w chorobie nawrotowej i przerzutowej). Terapia celowana, złożona ze schematu radioterapia oraz cetuksymabu mniejszą liczbą efektów ubocznych w porównaniu z wyłączną chemioterapią [PTOK 2013, ESMO 2020]. Obecny standard postępowania wg ESMO w chorobie nawrotowej i przerzutowej obejmuje następujące schematy (w zależności od linii leczenia i ekspresji PDL-1 - omówiono w rozdziale 2.7):

- pembrolizumab
- pembrolizumab + platyna/5-FU
- niwolumab
- taksan
- metotreksat
- cetuksymab + platyna/5-FU.

Na rycinie poniżej zestawiono postępowanie w chorobie nawrotowej i przerzutowej w zależności od ekspresji PDL-1 oparte na zaleceniach ESMO 2020. [ESMO 2020] Liniami przerywanymi oznaczono wskazania dla pembrolizumabu. W zielonym polu wyróżniono populację będącą przedmiotem wniosku refundacyjnego.

Rysunek 3. Aktualnie zalecenia ESMO.



2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy wzięto pod uwagę datę uzyskania rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (17.10.2019 - EMA rejestracja). Z tego względu ograniczono wyszukiwanie wytycznych do publikacji z lat 2019 i 2020 (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.10.2020). Nie zidentyfikowano wytycznych polskich spełniających powyższy warunek (ostatnie wytyczne polskie - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku, aktualizacja na dzień 07.08.2014). [PTOK 2013].

Zgodnie z wytycznymi PTOK dotyczącymi rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. U większości jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków. W monoterapii stosuje się cisplatynę, fluoracyl, taksany (taksoidy), metotreksat, ifosfamid i bleomycynę [PTOK 2013].

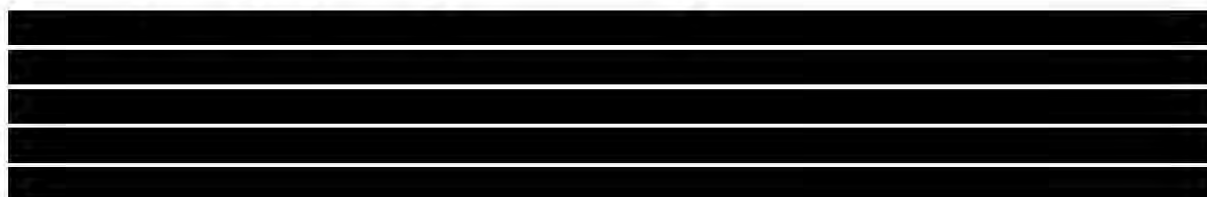
Zidentyfikowano wytyczne europejskie - *European Society For Medical Oncology* (ESMO) oraz amerykańskie - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2020 roku, jako zgodne z nałożonym ograniczeniem wyszukiwania. Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w powyższych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society for Medical Oncology, ESMO 2020	<p>Wytyczne European Society For Medical Oncology z 2020 roku dotyczące choroby przerzutowej lub nawracającej/uporczywej, której nie można poddać radioterapii lub operacji rekomendują następujące postępowanie: <i>leczenie pacjentów nieprzyjmujących chemioterapii na bazie platyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy z ekspresją PD-L1-dodatnią</i></p> <p>terapia standardowa: monoterapia pembrolizumabem (siła zalecenia I, A) pembrolizumab + platyna/5-FU (siła zalecenia I, A)</p> <p>terapia opcjonalna: pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab jeśli immunoterapia przeciwwskazana i pacjenci kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (siła zalecenia I, A) taksan lub metotreksat lub cetuksymab i / lub BSC jeśli immunoterapia przeciwwskazana i pacjenci nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (siła zalecenia III, C)</p> <p>Poziom dowodów: I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością III - prospektywne badania kohortowe</p>

	<p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</p> <p>B - mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane</p> <p>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021.1</p>	<p>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2021 wersja 1 dotyczące terapii systemowej w nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi, w chorobie nawrotowej i/lub z przerzutami, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, rekomendują następujące postępowanie (wybór terapii powinien być indywidualnie dobrany do pacjenta (celów leczenia):</p> <p>Preferowane:</p> <p>Pembrolizumab + pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna) + 5-FU (kategoria 1)</p> <p>Pembrolizumab (PD-L1 CPS\geq1)(kategoria 1 jeśli CPS\geq20)</p> <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <p>Cetuksymab + pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna) + 5-FU (kategoria 1)</p> <p>Cetuksymab + cisplatyna</p> <p>Cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel</p> <p>Cisplatyna + 5-FU</p> <p>Cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel + cetuksymab</p> <p>Pembrolizumab + pochodne platyny (cisplatyna lub karboplatyna) + docetaksel lub paklitaksel</p> <p>Cisplatyna</p> <p>Karboplatyna</p> <p>Paklitaksel</p> <p>Docetaksel</p> <p>5-FU</p> <p>Metotreksat</p> <p>Cetuksymab</p> <p>Kapecytabina</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <p><i>kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</i></p> <p><i>kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</i></p> <p><i>kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodów dowolnego poziomu, istnieje spór wśród członków NCCN dotyczący odpowiedniości interwencji.</i></p>

2.8 Wybór populacji docelowej



[REDACTED]

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu pembrolizumabu w leczeniu raka głowy i szyi do obrotu została wydana 17 października 2019 roku.

Pembrolizumab w leczeniu raka głowy i szyi został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 5 sierpnia 2016 roku (w I linii leczenia: 11 czerwca 2019 roku, pierwsze dopuszczenie do obrotu niezależnie od wskazania: 2014).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Keytruda]. W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN:05901549325126
Kod ATC	L01XC18
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5 fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Droga podania	Podawanie dożylne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 8. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Komisja Europejska: 17 października 2019 roku
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu pacjentów z czerniakiem.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (ang. HNSCC, <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>):</p> <p>w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1;</p> <p>w monoterapii do stosowania w leczeniu u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu raka nerwokomórkowego.</p>
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany nawet intensywniej niż inne leki.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC):

- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
- w monoterapii do stosowania w leczeniu u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany także w leczeniu pacjentów z:

- czerniakiem,
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),
- klasycznym chłoniakiem Hodgkina,
- rakiem urotelialnym,
- rakiem nerkowokomórkowym.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Keytruda podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda należy podawać jako pierwszy.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego w wieku ≥ 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Keytruda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC18).

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.7 Działania niepożądane

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Tab. 9. Działania niepożądane występujące podczas stosowania pembrolizumabu.

Częstość występowania	Działania niepożądane	
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia
Często	trombocytopenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	neutropenia, leukopenia, eozynofilia	-
Rzadko	Immunologiczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytopenia, limfocytopenia, hemofagocytarna	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z infuzją dożylną	
Niezbyt często	sarkoidoza	
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	niedoczynność tarczycy	-
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne		
Często	bezsenność	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		

Częstość występowania	Działania niepożądane	
Bardzo często:	ból głowy	zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja
Rzadko	zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, zapalenie rdzenia kręgowego, zespół miasteniczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)	-
Zaburzenia oka		
Często	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka	-
Rzadko	zespół Vogta- Koyanagi-Harady	-
Zaburzenia serca		
Często	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	wysięk osierdziowy
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	-	-
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha
Często	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki, owrzodzenie przewodu pokarmowego	zapalenie trzustki, owrzodzenie przewodu pokarmowego
Rzadko	perforacja jelita cienkiego	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	-	-
Niezbyt często	zapalenie wątroby	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	bóle mięśniowo - szkieletowe,	bóle mięśniowo - szkieletowe,

Częstość występowania	Działania niepożądane	
	ból stawów	ból stawów
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów	bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna	zapalenie pochewki ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	-	zapalenie nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	-	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	hiperkalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy

Źródło: ChPl Keytruda®

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. Produkt Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopad 2020 roku, pembrolizumab (Keytruda®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej wymieniono wskazanie, w ramach którego pembrolizumab (Keytruda®) jest refundowany w Polsce [Obwieszczenie MZ] oraz przedstawiono poziom finansowania w tabeli:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) - refundacja w ramach programu lekowego B.6 [Program lekowy B.6];
- czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) - refundacja w ramach programu lekowego B.59 [Program lekowy B.59].

Tab. 10. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	15 477,54	16 251,42	16 251,42	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

[Redacted content]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [*Ustawa refundacyjna*].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy., a pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W zestawiono wszystkie stanowiska, jakie Agencja Oceny Technologii Medycznych wydała w sprawie terapii pembrolizumabem w zakresie różnych wskazań ze względu na fakt, iż AOTMiT nie opiniowała dotąd stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Data ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 05.10.2020 r.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem.

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 8 września 2020r. Rekomendacja Prezesa nr 123/2020 z dnia 28 września 2020r.	rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020r. Rekomendacja Prezesa nr 69/2020 z dnia 30 września 2020r.	zaawansowany rak nerki (ICD-10: C 64)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo
Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020r. Opinia Prezesa nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020r.	gruczołowy rak płuca (ICD10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia (RDTL)	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020r. Opinia Prezesa nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020r.	pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10; C85.7) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020r. Opinia Prezesa nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020r.	rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia 2020r. Opinia Prezesa nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020r.	wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) (RDTL)	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020r. Opinia Prezesa nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020r.	rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020r. Rekomendacja Prezesa nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020r.	pierwszy rzut niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym (ICD-10: C34)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo
Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019r. Opinia Prezesa nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019r.	rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019r. Opinia Prezesa nr 90/2019 z dnia 25 października 2019r.	nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019r. Opinia Prezesa nr 91/2019 z dnia 23 października 2019r.	glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019r. Rekomendacja Prezesa nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019r.	niędrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019r. Rekomendacja Prezesa nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019r.	czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	negatywna	pozytywna warunkowo
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019r. Rekomendacja Prezesa nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019r.	rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019r. Opinia Prezesa nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019r.	leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018r. Opinia Prezesa nr 12/2018 z dnia 28 marca 2018r.	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8) (RDTL)	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2017 z dnia 20 listopada 2017r. Opinia Prezesa nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017r.	rozsziana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017r. Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017r.	niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10:C34)	negatywna	negatywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 z dnia 19 czerwca 2017r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017r. Rekomendacja Prezesa nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017r.	niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10:C34)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017r. Rekomendacja Prezesa nr /2017 z dnia 9 stycznia 2017r.	niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10:C34)	pozytywna warunkowo	negatywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2017r. Rekomendacja Prezesa nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016r.	czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo

W tabeli poniżej zestawiono rekomendacje AOTMiT dla innych leków wnioskowanych dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (I linia leczenia). Dotychczas w tym wskazaniu oceniany był jedynie cetuksymab (ostatniej aktualizacji wyszukiwania: 11.12.2020)

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (I linia leczenia).

Dokumenty Nr i data wydania	Lek/Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2019 z dnia 11 marca 2019 roku Rekomendacja Prezesa nr 14/2019 z dnia 14 marca 2019 roku.	Cetuksymab/ Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)	Pozytywna warunkowo Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje rzedstawionej propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i wskazuje na konieczność obniżenia kosztów terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.	Pozytywna warunkowo (pod warunkiem pogłębienia RSS)

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu stosowanego w leczeniu płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 07.10.2020r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 8 rekomendacji, w tym 4 pozytywne [2 pozytywne warunkowo, ze względu na wymagane ograniczenie czasu trwania terapii (NICE, SMC) oraz wykazanie efektywności kosztowej terapii skojarzonej pembrolizumabem przekraczającej ustalony próg (NICE)] i 4 będące w fazie przygotowania oceny, dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Organizacja, rok	Opinia	Komentarz
NICE 2020	pozytywna warunkowo	Pembrolizumab został zaakceptowany przez NICE do stosowania w założonym wskazaniu w postaci monoterapii, pod warunkiem zakończenia leczenia po okresie 2 lat jego nieprzerwanego stosowania lub postępowania choroby. Rekomendacja nie dotyczy pacjentów leczonych w danym wskazaniu przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Agencja nie rekomenduje stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem, ze względu na wykazaną wyższą efektywność kosztową w porównaniu z monoterapią, przekraczającą próg, który agencja zwykle uznaje za dopuszczalny.
SMC, 2020	pozytywna warunkowo	Pembrolizumab został zaakceptowany przez SMC do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat.
AWMSG, 2019	-	Ocena została wstrzymana ze względu na spełnienie kryteriów wykluczenia ze względu na zawieszenie w tamtym okresie postępowania NICE. Obecnie ocena jest w fazie przygotowań.
NCPE, 2020	-	Ocena w fazie przygotowań.
HAS, 2020	pozytywna	Pembrolizumab został zaopiniowany przez HAS jako lek zapewniający poprawę w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieoperacyjnego nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 , w porównaniu z protokołem EXTREME.
G-BA, 2020	pozytywna	Opinia dotyczy wyłącznie oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-fluorouracylem (5-FU).
PHARMAC, 2020	-	Ocena w fazie przygotowań.
CADTH, 2020	-	Ocena w fazie przygotowań.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania pembrolizumabu podawanego w ramach monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).

Zgodnie z wytycznymi PTOK dotyczącymi rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Warunki programu lekowego wykluczają tę populację (kryterium włączenia: brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii), w związku z powyższym terapia ta nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej.

U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków. W chwili obecnej w Polsce refundowane opcje terapeutyczną I linii obejmują:

- terapia złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu;
- terapia złożona z cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu;

- inne schematy chemioterapii z użyciem m.in.: taksanów (docetaksel, paklitaksel), metotreksatu, 5-FU.

Biorąc pod uwagę datę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualnymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne europejskie i amerykańskie. Aktualne wytyczne NCCN poza pembrolizumabem w połączeniu z pochodnymi platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) lub pembrolizumabem w monoterapii, jako opcję w I linii leczenia wskazują przede wszystkim połączenie pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab (kategoria 1). Podobne zalecenia wydała ESMO. Dodatkowo wytyczne NCCN wskazują inne połączenia chemioterapii w tym połączenie pochodnych platyny i 5-FU. W wytycznych PTOK jako terapia preferowana wymieniane jest połączenie pochodnych platyny i 5-FU.[PTOK 2013]

Zarówno związki platyny (cisplatyna [załącznik C.11] bądź karboplatyna [załącznik C.6]), jak i fluorouracyl (załącznik C.26) są obecnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii (katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu nowotworów głowy i szyi. Cetuksymab refundowany w ramach programu lekowego B.52 - Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14).[Obwieszczenie MZ].

Biorąc pod uwagę powyższe podstawowym komparatorem w analizie jest schemat pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab. Dodatkowo, mając na uwadze ograniczenia dotyczące lokalizacji zawarte w programie lekowym (schemat pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab jest refundowany jedynie w lokalizacji: jama ustna i ustna część gardła) oraz mając na uwadze wytyczne PTOK z 2014 roku, drugim komparatorem dla wnioskowanej technologii jest połączenie pochodnych platyny i 5-FU.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Cetuksymab (Erbix®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.	Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, a także refundowane w Polsce
Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;	

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią*

opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi związki platyny (cisplatyny i karboplatyny) i fluoracylu oraz, w ramach programu lekowego B.52 Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi, cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, w zakresie wskazań: ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 [Program lekowy B.52]

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Związki platyny i fluoracyl, wchodzące w skład leczenia opcjonalnego są objęte refundacją w ramach katalogu C (chemioterapia). W tabeli poniżej, zestawiono sposób i poziom finansowania poszczególnych substancji [Obwieszczenie MZ]. Cetuksymab w ramach programu lekowego B.52 wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatyna												
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	2018-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	2019-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990958504	2019-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	2018-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	2018-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2018-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
Karboplatyna												
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	16,35	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	2018-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	2017-09-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	2018-03-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	2018-03-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	2019-07-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	2019-07-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Fluoracyl												
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	2019-07-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	2019-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	2019-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	15,19	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	2019-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	2019-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	2018-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	2018-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	2018-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990774777	2018-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	3,17	C.26.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Związki platyny

W leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi refundowane są dwa związki platyny: cisplatyna i karboplatyna. Szczegółowe informacje dotyczące tych związków przedstawiono poniżej.

4.3.1.1 Cisplatyna

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące komparatora analizowanej interwencji - cisplatyny, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Cisplatin - Ebewe]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę cisplatyny.

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, EAN: 05909990958535; Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN:05909990958481; Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml, EAN: 05909990958504; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, EAN: 05909990838745; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, EAN:05909990894772; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, EAN: 05909990838769.
Kod ATC	L01 XA01
Substancja czynna	Cisplatyna (Cisplatinum)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: - pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m ² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; - dawka 20 mg/m ² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodnie.
Droga podania	infuzja dożylna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo, że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania wszystkich zasad DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.
--	---

Źródło: ChPL Cisplatin - Ebewe

4.3.1.1.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Cisplatyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 1008.0, Cisplatinum, katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wszystkie leki ze wskazanej grupy wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

- Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.
- Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

4.3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem. Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej. Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Dorośli i dzieci:

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodnie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem, przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,
- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny:

infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:

infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylnie podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

4.3.1.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.

Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania wszystkich zasad DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

4.3.1.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na inne produkty lecznicze zawierające platynę;
- Zaburzenia czynności nerek;

- Odwodnienie;
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego;
- Zaburzenia słuchu;
- Neuropatia wywołana przez cisplatynę;
- Ciąża i karmienie piersią;
- Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze;
- Jednoczesne leczenie fenytoiną.

4.3.1.1.6 Przedawkowanie

Przedawkowanie leku powoduje nasilenie działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna, zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu, mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m² pc.), może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

4.3.1.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki. Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek (niewydolność nerek, hiperurykemia) i gorączka. U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanietoksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych cisplatyny według układów i narządów.

Tab. 18. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cisplatyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Zwiększenie ryzyka białaczki wtórnej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Istotne zmniejszenie liczby białych krwinek
	Rzadko	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
	Bardzo rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa z zespołem hemolityczno - mocznicowym
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne (w postaci wysypki, pokrzywki, zaczerwienienia lub świądu)
	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne, niedociśnienie tętnicze, przyspieszenie czynności serca, duszności, skurcz oskrzeli, obrzęk twarzy i gorączka
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipomagnezemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia i hipokaliemia, kurcze mięśni i (lub) zmiany w zapisie EKG, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy
	Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	neurotoksyczność
	Rzadko	utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowonaczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)
	Bardzo rzadko	napady padaczkowe
Zaburzenia oka	Rzadko	utrata wzroku, zaburzenie widzenia kolorów i poruszania oczami
	Bardzo rzadko	obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego i ślepotą korowa
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	zaburzenia słuchu
	Często	głuchota i zaburzenia przedsionkowe w połączeniu z zawrotami głowy
	Rzadko	utrata zdolności prowadzenia normalnej rozmowy
Zaburzenia serca	Często	zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, tachykardia i inne zmiany w zapisie EKG
	Rzadko	nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	zatrzymanie akcji serca (po zastosowaniu cisplatyny z innymi produktami cytotoksycznymi)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Często	zapalenie żyły w miejscu podania
	Bardzo rzadko	zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka
	Niezbyt często	metaliczny osad na dziąsłach
	Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	rumień i owrzodzenie skóry w miejscu podania
	Niezbyt często	łyсение
Zaburzenia układu rozrodczego i	Bardzo często	Zastosowanie pojedynczej dużej dawki (50 mg/m ² do 120 mg/m ² pc.) lub ponowne zastosowanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność kumuluje się i może pojawić się po 2-3 dniach lub dwóch tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Możliwe jest zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą być czynnikami predysponującymi do nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną.
	Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka
	Często	obrzęk i ból w miejscu podania

4.3.1.1.8 Kompetencje personelu

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

4.3.1.2 Karboplatyna

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące komparatora analizowanej interwencji - karboplatyny, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Carboplatin - Ebewe]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę karboplatyny.

Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<p>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, EAN:05909990816194;</p> <p>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, EAN: 05909990816163;</p> <p>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, EAN: 05909990816170;</p> <p>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, EAN: 05909990816156;</p> <p>Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, EAN: 05909990816187;</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, EAN: 05909990450015;</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, EAN: 05909990450022;</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, EAN: 05909990450039;</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, EAN:05909990662753;</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, EAN: 05909990776733;</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 45 ml, EAN:05909990776740;</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, EAN: 05909990776726;</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, EAN: 05909990851058;</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, EAN: 05909990477425,</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, EAN: 05909990477432,</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, EAN: 05909990477418</p>
Kod ATC	L01X A02
Substancja czynna	Karboplatyna (Carboplatinum).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
Dawkowanie	Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m ² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ .
Droga podania	infuzja dożylna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skraccającemu nić DNA”.
--	---

Źródło: ChPL Carboplatin - Ebewe

4.3.1.2.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Karboplatyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 1005.0, Carboplatinum, katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wszystkie leki ze wskazanej grupy wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.1.2.2 Zarejestrowane wskazania

Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne.

Drobnokomórkowy rak płuc.

4.3.1.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Tylko do podawania dożylnego. Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Glin reaguje z karboplatyną, powodując jej unieczynnienie i (lub) wytrącanie osadu.

Dawkowanie:

Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaburzenia czynności szpiku:

W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia - zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stosowane leczenie powodujące mielosupresję szpiku i (lub) radioterapia lub zły stan ogólny (2-4 w skali Zubroda-ECOG lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) należy zmniejszyć dawkę początkową leku o 20-25% (do 300-320 mg/m² pc.).

W początkowych kursach leczenia karboplatyną zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi w celu określenia najmniejszej liczby komórek krwi (nadir) i dostosowania dawki w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub małopłytkowości wynosiła około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

<u>Wyjściowy klirens kreatyniny</u>	<u>Dawka początkowa (1. dzień)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² pc. iv.
16-40 ml/min	200 mg/m ² pc. iv.

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecane dawkowanie.

Powyższe zalecenia dotyczą początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niezbędne jest zmniejszenie dawki karboplatyny i odpowiednie dostosowanie jej do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Zalecane dawkowanie u tych pacjentów jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczone wg wzoru Calverta, w którym uwzględniono wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR w ml/min) i docelową wartość pola pod krzywą zależności stężenia karboplatyny od czasu (AUC w mg/ml x min):

Dawka (mg) = docelowe AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)		
<u>Docelowe AUC</u>	<u>Planowana chemioterapia</u>	<u>Status terapeutyczny pacjenta</u>
5-7 mg/ml min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nieleczony
4-6 mg/ml min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nieleczony

Uwaga: Na podstawie wzoru Calverta całkowitą dawkę karboplatyny oblicza się w mg, nie w mg/m².

Dzieci i młodzież:

Nie można przedstawić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci i młodzieży, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny podczas początkowego oraz kolejnych kursów leczenia do ogólnego stanu zdrowia.

Leczenie skojarzone:

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.

Rozcieńczanie:

Produkt leczniczy można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań do minimalnego stężenia 0,4 mg/ml (400 mikrogramów/ml).

4.3.1.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę.
Kod ATC: L01XA02.

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych.

Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania.

Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”.

4.3.1.2.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę;
- Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), chyba że w ocenie lekarza i pacjenta oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko;
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku;
- Krwawiące guzy;
- Otrzymywanie jednocześnie szczepienia przeciwko żółtej febrze;
- Ciąża i karmienie piersią;
- Zaburzenia słuchu.

4.3.1.2.6 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania karboplatyny.

Spodziewane powikłania przedawkowania mogą być związane z mielosupresją oraz z zaburzeniem czynności wątroby, nerek i słuchu. Stosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku

4.3.1.2.7 Działania niepożądane

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych opiera się na danych z bazy obejmującej 1893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii oraz danych z okresu po wprowadzeniu karboplatyny do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych karboplatyny według układów i narządów.

Tab. 20 Działania niepożądane występujące podczas stosowania karboplatyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok
	Częstość nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Udar naczyniowy mózgu
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia Rzadkie przypadki utraty wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia układu krążenia
	Częstość nieznana	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zator, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ostabienie
	Częstość nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

Inne działania niepożądane:

Sporadycznie obserwowano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, astenię, złe samopoczucie i zaburzenia smaku. Opisywano pojedyncze przypadki zespołu hemolityczno-mocznicowego. Opisywano pojedyncze przypadki zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator), a także udarów naczyniowych mózgu. Notowano przypadki nadciśnienia tętniczego.

Reakcje miejscowe:

Opisywano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica związana z wynaczynieniem.

4.3.1.2.8 Kompetencje personelu

Niniejszy lek należy stosować wyłącznie pod kierunkiem specjalisty onkologa, w specjalistycznych oddziałach, w warunkach zapewniających odpowiednie monitorowanie i obserwację pacjenta. Produkt leczniczy musi być przygotowany przez wykwalifikowany personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch. Należy regularnie wykonywać badanie morfologiczne krwi oraz badania czynności nerek i wątroby. W razie stwierdzenia zaburzeń czynności szpiku kostnego, nerek lub wątroby stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.

4.3.2 Fluoracyl

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące komparatora analizowanej interwencji - fluorouracylu, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. [ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę fluorouracylu.

Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – fluorouracyl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 20 ml, EAN: 05909990450633; 5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml, EAN: 05909990336258; Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, EAN: 05909990477913; Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, EAN: 05909990477814; Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml, EAN: 05909990478019; Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, EAN: 05909990774784; Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 05909990774807; Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, EAN: 05909990774791; Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, EAN: 05909990774777
Kod ATC	L01B C02
Substancja czynna	Fluorouracyl (Fluorouracilum)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
Dawkowanie	Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5 fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii. Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.
Droga podania	dożylnie i dotętniczo
Mechanizm działania na podstawie ChPL	5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksyurydne.

Źródło: ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe

4.3.2.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Fluorouracyl jest refundowana w ramach grupy limitowej 1018.0 (Fluorouracilum), katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wszystkie leki ze wskazanej grupy wydawane są pacjentom bezpłatnie.

4.3.2.2 Zarejestrowane wskazania

5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.

4.3.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego.

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.

Zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm³ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm³.

Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.

5-Fluorouracil-Ebewe należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylny lub dotętnicznej.

Stosowanie u dzieci:

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów dorosłych.

4.3.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn. Kod ATC: L01BC02.

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouracydyl i 5-fluorodezoksyuracydyl.

4.3.2.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl;

- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi;
- Znaczące zmiany w składzie krwi;
- Krwotoki;
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego;
- Ciężka biegunka;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu;
- Ciężkie wyniszczenie;
- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$.

Podczas leczenia 5-fluorouracylem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

4.3.2.6 Przedawkowanie

Objawy:

Ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasiloną toksyczność alkoholu.

Jeśli konieczne jest stosowanie leków uspokajających, można podać dożylnie diazepam w małych dawkach (np. rozpoczynając od dawki 5 mg), monitorując jednocześnie układ krążenia i oddechowy.

Przewlekłe: zahamowanie czynności szpiku kostnego aż do agranulocytozy i krytycznej małopłytkowości, skłonność do krwotoków, owrzodzenia przewodu pokarmowego, biegunka, wypadanie włosów.

Leczenie:

Nie ma swoistego leczenia. Profilaktycznie należy podać koncentrat granulocytów lub płytek krwi w infuzji. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę; konieczne jest przywrócenie równowagi elektrolitowej. Zwykle hemodializa nie jest konieczna. Pacjenta należy obserwować, aby jak najszybciej wykryć późne powikłania hematologiczne i żołądkowo-jelitowe. Następnie należy wdrożyć leczenie objawowe.

4.3.2.7 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych fluoracylu według układów i narządów.

Tab. 22 Działania niepożądane występujące podczas stosowania fluoracylu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Gorączka
	Częstość nieznana	Zakażenie, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia i małopłytkowość
	Często	Agranulocytoza, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Ryzyko rozwinięcia się ciężkich i długotrwałych działań niepożądanych wkrótce po rozpoczęciu leczenia 5-fluorouracylem największe jest u pacjentów z małą aktywnością dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD).
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący beład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.
	Niezbyt często	Senność
	Bardzo rzadko	Zgłoszono przypadek leukodystrofii, która ustąpiła po natychmiastowym odstawieniu produktu. W grupie zwiększonego ryzyka mogą być pacjenci z niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej. Zgłaszano też o niedokrwinnym udarze mózgu związanym ze stosowaniem terapii skojarzonej.
Zaburzenia oka	Rzadko	Zapalenie spojówek, nadmierne łzawienie, zwężenie kanalików łzowych, zaburzenia widzenia, światłowstręt, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, niedokrwienie, zmiany w zapisie EKG, zaburzenia czynności lewej komory serca
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Wstrząs kardiogeny
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Krwawienie z nosa, niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej, przetyku, gardła, odbytnicy
	Często	Biegunka, nudności i wymioty, jadłowstręt
	Niezbyt często	Owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia
	Bardzo rzadko	Uszkodzenie komórek wątroby, martwica wątroby prowadząca do zgonu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie (odwracalne)
	Niezbyt często	Zapalenie skóry, zmiany skórne (np. przesuszenie skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, wysypka), świąd, nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, uszkodzenie płytek paznokciowych z utratą paznokci włącznie.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Martwica kości nosa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Wydłużenie czasu protorombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznaną	Zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trójjodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

4.3.2.8 Kompetencje personelu

5-Fluorouracyl należy podawać jedynie pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty z doświadczeniem w stosowaniu silnych antymetabolitów. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

4.3.3 Cetuksymab

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące komparatora analizowanej interwencji - cetuksymabu, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. [ChPL Erbitux]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę cetuksymabu.

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – cetuksymab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. po 20 ml, EAN:5909990035922; Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 fiol. po 100 ml, EAN:5909990035946
Kod ATC	L01X C06
Substancja czynna	Cetuksymab (Cetuximab)
Wnioskowane wskazanie	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Dawkowanie	Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m ² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m ² pc.
Droga podania	infuzja dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.</p> <p>Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).</p> <p>Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</p> <p>Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. rat sarcoma) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.</p> <p>Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</p>

4.3.3.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego B.52 Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi, cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, w zakresie wskazań: ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 [Program lekowy B.52].

4.3.3.2 Zarejestrowane wskazania

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie;
- **w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.**

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie;
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

4.3.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu.

Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.

Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi:

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie leczenia cetuksymabem do zakończenia okresu radioterapii.

U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby (patrz punkt 5.1). Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Szczególne grupy pacjentów:

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi.

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Dzieci i młodzież:

Stosowanie cetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w dopuszczonych wskazaniach.

Sposób podawania:

Erbix 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej.

Dawkę początkową należy podawać powoli - nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 5 mg na minutę. Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut i nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 10 mg na minutę.

4.3.3.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC 06.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.

Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.

Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. rat sarcoma) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.

Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na

eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.

4.3.3.5 Przeciwwskazania

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.

Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznan.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

4.3.3.6 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące dawek pojedynczych większych niż 400 mg/m² pc. Lub podawania cotygodniowego dawek większych niż 250 mg/m² pc. jest ograniczone.

4.3.3.7 Działania niepożądane

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych w zależności od płci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych cetuksymabu według układów i narządów.

Tab. 24. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cetuksymabu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Bardzo często	Hipomagnezemia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Częstość występowania nieznana	Jatowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Niezbyt często	Zapalenie powiek, zapalenie rogówki
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcje skórne
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka
	Częstość występowania nieznana	Nadkażenia zmian skórnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie; zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa
	Często	Ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem, zmęczenie

4.3.3.8 Kompetencje personelu

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2007]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).*
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe (w nawiasie [] punktacja GRADE wagi punktu końcowego):

- przeżycie całkowite (OS ang. *overall survival*) [9];
- czas trwania odpowiedzi (DoR ang. *duration of response*) [7];
- przeżycie wolne od progresji (PFS ang. *progression-free survival*) [7];
- kontrola choroby: odpowiedź całkowita, częściowa, choroba stabilna lub progresja choroby [5];
- jakość życia [6]

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej będą włączane randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano kontekst klinicznych analizy HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego). Celem analizy będzie również ocena aspektów ekonomicznych poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz analiza wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii. W zakresie komparatorów analiza obejmie porównanie do cetuksymabu (Erbix®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) i fluorouracylu (dla lokalizacji - jama ustna i ustna część gardła) oraz chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) i fluorouracylu (pozostałe lokalizacje objęte wnioskiem).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w skojarzeniu ze związkami platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu pembrolizumab w monoterapii
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu; Cetuksymab (Erbix®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, jakość życia, zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE PŁASKONABŁONKOWEGO RAKA NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>

		
---	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku narządów głowy i szyi.....	11
Tab. 2. Stopnie zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy.	12
Tab. 3. Kategorie odpowiedzi na leczenie systemowe wg klasyfikacji RECIST 1.1 [Płużański 2014].....	13
Tab. 4. Zapadalność na nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi (KRN 2017).	14
Tab. 5. Koszty pośrednie z wiązane z absencją chorobową, niepełnosprawnością i przedwczesnym zgonem u pacjentów z nowotworami głowy i szyi.	16
Tab. 6 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	20
Tab. 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	23
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	24
Tab. 9. Działania niepożądane występujące podczas stosowania pembrolizumabu.	27
Tab. 10. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu.	30
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	31
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem.	32
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (I linia leczenia).	34
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	36
Tab. 15. Zestawienie wybranych komparatorów.....	38
Tab. 16. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	40
Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – cisplatyna.	47
Tab. 18. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cisplatyny.	51
Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.	53
Tab. 20 Działania niepożądane występujące podczas stosowania karboplatyny.	57
Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – fluorouracyl.....	59
Tab. 22 Działania niepożądane występujące podczas stosowania fluoracylu.....	62
Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – cetuksymab.....	64
Tab. 24. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cetuksymabu.	67
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	72

Spis rycin

Rysunek 1. Oszacowanie populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi.	17
Rysunek 2. Oszacowanie populacji z przerzutowym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	18
Rysunek 3. Aktualnie zalecenia ESMO.	19

Bibliografia

- AWA Erbitux 2018** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5816-223-2018-zlc>
- AWMSG 2019** Rekomendacja AWMSG: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent squamous cell head and neck cancer, Dostęp online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda/> [Dostęp: 06.10.2020].
- CADTH 2020** <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-keytruda-hnscc-details> [Dostęp: 06.10.2020]
- ChPL
5 Fluorouracil - Ebewe** 5 Fluorouracil-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9034> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Carboplatin-Ebewe** Carboplatin-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Cisplatin Ebewe** Cisplatin Teva® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427> [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Erbitux** Erbitux® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 08.10.2020].
- EMA rejestracja** Keytruda : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Dostęp: 06.10.2020].
- EMA wytyczne** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [Dostęp: 05.10.2020].
- ENTUK 2016** Mehanna H., Kong A., Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines 2016. Dostęp online: <http://journals.cambridge.org/action/displayIssue?decade=2010&id=JLO&volumeId=130&issueId=S2&iid=10317736> [Dostęp: 05.10.2020].
- ESMO 2020** Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W, Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSeSMOeESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2020 October 23; vol. 31, issue 11. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck> [Dostęp: 30.10.2020].

GLOBOCAN	http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx . [Dostęp: 05.10.2020].
HAS 2010	Rekomendacja HAS, Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/en/keytruda [Dostęp: 20.08.2018].
ICD-10	http://www.icd10.pl/ [Dostęp: 02.10.2020].
ISB Zdrowie	https://www.isbzdrowie.pl/2020/09/rosnie-zachorowalnosc-na-nowotwory-glowy-i-szyi/ [Dostęp: 02.10.2020]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/ [Dostęp: 05.10.2020].
Macioch 2014	Macioch T. Koszty społeczne chorób nowotworowych w Polsce. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Hermanowski. Zakład Farmakoeconomiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa 2014.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2018. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [Dostęp: 01.10.2020].
NICE 2020	Rekomendacja NICE: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent squamous cell head and neck cancer, Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501 [Dostęp: 25.11.2020].
NCPE 2020	Rekomendacja NCPE: Pembrolizumab (Keytruda®) for head and neck squamous cell carcinoma. Dostęp online: http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-hta-id-19051/ [Dostęp 05.10.2020]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [Dostęp: 01.10.2020].
onkologia.mp.pl	http://onkologia.mp.pl/leczenie/84482,leczenie-systemowe [Dostęp: 01.10.2020].
PHARMAC 2020	https://connect.pharmac.govt.nz/apprtracker/s/application-public/a102P00000AHK7u/p001559 [Dostęp: 06.10.2020]
Plużyński 2014	https://journals.viamedica.pl/nawotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039
Program lekowy B.52	Program lekowy - leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne [Dostęp: 01.10.2020].
PTOK 2013 (aktualizacja 2014)	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_

	Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [Dostęp: 01.10.2020]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.
Seiwert 2005	Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. British Journal of Cancer (2005) 92, 1341 - 1348.
SMC 2020	Rekomendacja SMC, Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/ [Dostęp: 05.10.2020].
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Wytyczne AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0 Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 01.10.2020].