

Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2021

Autorzy

[Redacted]
[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

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 patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	10
2.3.1 Klasyfikacja TNM.....	11
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.4.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny.....	12
2.4.2 Powikłania	12
2.4.3 Rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
2.5.1 Epidemiologia	13
2.5.2 Szacowanie populacji docelowej	14
2.5.3 Obciążenie chorobą	22
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	23
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	25
2.8 Wybór populacji docelowej.....	25
3 Interwencja	31
3.1 Charakterystyka interwencji.....	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	31
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	32
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	34
3.1.4 Mechanizm działania	34
3.1.5 Przeciwwskazania.....	35
3.1.6 Przedawkowanie	35
3.1.7 Działania niepożądane	35
3.1.8 Kompetencje personelu.....	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce	40
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu	40
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu.....	42
3.5 Rekomendacje refundacyjne	42
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	42
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
4 Technologie opcjonalne.....	49

4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	49
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	51
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	61
4.3.1	Związki platyny	61
4.3.2	Fluoropirymidyny	79
4.3.3	Paklitaksel	90
5	Efekty zdrowotne	99
6	Rodzaj i jakość dowodów	102
7	Podsumowanie	103
Aneks 1. Program lekowy		104
Spis tabel		107
Bibliografia		109

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
AC	rak gruczołowy; gruczolakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CRT	chemioradioterapia
CT	chemioterapia
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DFS	przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
DOCK2	dedykator cytokinezy 2 (ang. <i>dedicator of cytokinesis 2</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMR	endoskopowa resekcja śluzówki (ang. <i>endoscopic mucosal resection</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	ultrasonografia endoskopowa
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FNA	aspiracja cienkoigłowa
Gy	grej
HER-2	receptor ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu
HNSCC	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
i.v.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
JES	<i>Japan Esophageal Society</i>
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
OGD	endoskopia przetykowo-żołądkowo-dwunastnicza (ang. <i>oesophago-gastro-duodenoscopy</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i>)

PD-L2	ligand receptora programowanej śmierci 2 (ang. <i>programmed death receptor ligand 2</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z komputerową (ang. <i>positron emission tomography - computed tomography</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PS	skala wydolności (ang. <i>performance score</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RS	<i>Roinn Sláinte, Department of Health</i>
RT	radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell cancer</i>)
SEMS	samorozprężalne metalowe stenty (ang. <i>self-expandable metallic stent</i>)
TP53	gen kodujący białko p53
TPS	skala proporcji guza (ang. <i>tumour proportion score</i>)
YLL	utrącone lat życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z pochodnymi platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Problem zdrowotny

Rak przetyku to nowotwór złośliwy rozwijający się w przetyku. W zależności od typu komórek, z których wywodzi się ten nowotwór, może mieć budowę płaskonabłonkową (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*; ta postać rozwija się przede wszystkim w górnej i środkowej części przetyku) lub gruczolową (AC, ang. *adenocarcinoma*; w dolnej części przetyku).

Epidemiologia

Częstość występowania raka przetyku charakteryzuje się dużymi różnicami geograficznymi, rasowymi i etnicznymi. Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2018 roku w Polsce rocznie rozpoznaje się raka przetyku u 1468 osób. Rozpowszechnienie raka przetyku szacuje się na 3044,36 osób (dane z Map Potrzeb Zdrowotnych z 2019 roku). Nowotwory przetyku wiążą się z obciążeniem pacjenta, a także całego społeczeństwa. W 2019 roku w Polsce były one odpowiedzialne za utratę 53 106 DALY (ang. *disability adjusted life-years* - lata życia skorygowane niesprawnością) i 52 528 YLL (ang. *years of life lost* - liczba utraconych lat życia).

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego, roczną zachorowalność na raka przetyku oszacowano na 1454 i 1463 odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, natomiast w przypadku gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego - na 926 i 923 odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Po zsumowaniu danych dla obu wskazań oraz zawężeniu ich o kryteria włączenia do programu lekowego, liczebność docelowej populacji oszacowano

Metody leczenia

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi choroby miejscowo zaawansowanej oraz przerzutowej, u większości pacjentów jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie pacjentów. Opcją terapeutyczną I linii, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz opinią eksperta, jest terapia skojarzona, złożona z cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu lub paklitakselu (schematy: cisplatyna + 5-FU; paklitaksel + karboplatyna; oksaliplatyna + 5-FU [FOLFOX]; oksaliplatyna + kapecytabina [XELOX]). Biorąc pod uwagę datę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, jedynymi aktualnymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne amerykańskie. Aktualne wytyczne NCCN zalecają stosowanie w I linii leczenia poza rekomendowaną w innych wytycznych klinicznych chemioradioterapią także pembrolizumab w połączeniu z pochodnymi platyny i fluoropirymidyny, u pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

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 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r. [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z rakiem przełyku leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi związek platyny i fluoropirymidyny.

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci kwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pochodnymi platyny i fluoropirymidyny;
- (C) komparatory, do których należy:
 - chemioterapia złożona ze związków platyny i fluoropirymidy lub paklitakselu obejmująca następujące schematy:
 - cisplatyna + 5-FU;
 - paklitaksel + karboplatyna;
 - oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX);
 - oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi;
 - z zakresu bezpieczeństwa terapii: zdarzenia niepożądane w tym szczególnie: zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
 - jakość życia pacjentów;
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania z zakresu efektywności praktycznej oraz opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj 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*);
- prezentację 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;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację 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 PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Przetyk to przewód mięśniowy, który łączy gardło z żołądkiem i umożliwia przechodzenie połykanego pokarmu i płynów do żołądka w celu trawienia. Ściana przetyku składa się z kilku warstw, w tym błony śluzowej (najbardziej wewnętrzna wyściółka), błony podśluzowej (obejmującej gruczoły wydzielające śluz) i mięśniówki właściwej (gruba warstwa mięśni pod błoną podśluzową). Rak przetyku zaczyna się w błonie śluzowej i rozwija się na zewnątrz, poprzez warstwę podśluzową i mięśniówkę właściwą. Punkt, w którym dystalny przetyk łączy się z proksymalnym żołądkiem, jest znany jako połączenie przetykowo-żołądkowe. [ACS]

Rak przetyku to nowotwór złośliwy rozwijający się w przetyku. W zależności od typu komórek, z których wywodzi się ten nowotwór, może mieć budowę płaskonabłonkową (SCC; ang. *squamous-cell carcinoma*; ta postać rozwija się przede wszystkim w górnej i środkowej części przetyku) lub gruczolową (AC; ang. *adenocarcinoma*; w dolnej części przetyku). [MP]

2.2 Etiologia i patogeneza

Rak przetyku jest często poprzedzony przewlekłym stanem zapalnym przetyku, który zakłóca prawidłową sygnalizację i wzrost komórek. [Uhlenhopp 2020]

Patogeneza raka przetyku w dużej mierze zależy od jego postaci i jest odmienna dla raka płaskonabłonkowego i raka gruczolowego; jedyne wspólne czynniki ryzyka to palenie tytoniu (silniejszy wpływ na ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego) i przebyta radioterapia śródpiersia.

Rak płaskonabłonkowy (SCC): czynniki ryzyka zachorowania to picie alkoholu i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe: >8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przetyku - oparzenie przetyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przetyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przetyku w okolicy zapierściennej); achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie. [MP L]

Gruczolakorak (AC): głównym czynnikiem ryzyka jest refluks żołądkowo-przetykowy, a stan przedrakowy to przetyk Barretta (ryzyko rozwoju nowotworu 0,1-0,4% rocznie). [MP L]

W rozwoju i progresji raka SCC częste jest występowanie i możliwe implikacje funkcjonalne mutacji NOTCH 1 i mutacji szlaku NOTCH. Jeśli chodzi o dwa najważniejsze supresory nowotworowe zmutowane w AC to są to TP53 (72% przypadków) i p16/CDKN2A (12% przypadków). Oprócz tych dwóch genów istnieją również inne znacznie zmutowane geny. Wśród nich są m.in. ELMO1 i DOCK2, kodujące partnerów dimeryzacji i mediatory wewnątrzkomórkowe z rodziny Rho; ELMO1 lub DOCK2 są zmutowane w 17% przypadków, a ich mutacja warunkuje zwiększenie ruchliwości komórkowej i sprzyja inwazji nowotworu [Testa 2017]

2.3 Rozpoznawanie

Każdy pacjent zgłaszający objawy sugerujące możliwość występowania nowotworu przełyku powinien, oprócz standardowego badania lekarskiego (wywiad, badanie przedmiotowe), poddać się przede wszystkim ezofagoskopii lub badaniu radiologicznemu górnego odcinka przewodu pokarmowego z zastosowaniem kontrastu.

Ezofagoscopia (badanie endoskopowe przełyku) polega na wprowadzeniu do przełyku kamery i umożliwia obejrzenie błony śluzowej oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego (mikroskopowego).

Badanie radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego z zastosowaniem kontrastu polega na wykonaniu serii zdjęć rentgenowskich w trakcie przechodzenia przez przełyk kontrastu (zwykle pacjent połyka papkę barytową). Jest pomocne przede wszystkim w określaniu stopnia drożności przełyku. Wadą badania jest brak możliwości pobrania wycinków do badania.

Ponadto, celem określenia stopnia zaawansowania choroby dodatkowo wykonywane są:

- bronchofiberoskopia - badanie endoskopowe dróg oddechowych przeprowadzane w przypadkach guzów środkowej lub górnej części przełyku. Pozwala stwierdzić ewentualne naciekanie układu oddechowego. Zajęcie dróg oddechowych przez nowotwór powoduje dyskwalifikację pacjenta z radykalnego leczenia operacyjnego. Bronchoskopia, podobnie jak ezofagoscopia, umożliwia pobranie materiału do badania mikroskopowego. Objawy sugerujące szerzenie się nowotworu na drogi oddechowe to: uporczywy kaszel, odkształcanie treści krwistej, duszność czy nawracające zapalenia płuc;
- tomografia komputerowa - badanie standardowo wykonywane u pacjentów, którzy mają być zakwalifikowani do leczenia operacyjnego lub radioterapii. Pozwala ocenić zaawansowanie nowotworu, wielkość guza, naciekanie okolicznych tkanek;
- pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (PET-CT) - pozwala na dokładniejszą ocenę stopnia zaawansowania choroby. Szczególnie przydatna w wykryciu nawrotu procesu nowotworowego, jeżeli jednoznaczne jego stwierdzenie nie jest możliwe w innych badaniach, np. tomografii komputerowej. [KRN]

Rozpoznanie ustala się na podstawie oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest endosonografia (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM). [MP L]

Ważną częścią ustalania rozpoznania jest określenie statusu HER2 nowotworu. Badanie to przeprowadza się przypadku gruczolakoraka położonego w najniższej części przełyku, blisko połączenia z żołądkiem. Histopatolog, stosując test FISH lub test immunohistochemiczny, analizuje geny w komórkach nowotworowych. W niektórych komórkach dochodzi do amplifikacji genu HER2, co oznacza, że w jednym z chromosomów komórki jest zbyt dużo kopii tego genu. Gen HER2 jest odpowiedzialny za wytwarzanie białka, które, wpływając na wzrost i migrację komórek, sprawia, że są one bardziej złośliwe. Ponadto, jest to ważny

czynnik przy podejmowaniu decyzji o leczeniu. Jeśli w komórkach jest zbyt dużo kopii HER2 i zbyt dużo kodowanego przez niego białka, mówi się, że nowotwór jest HER2-dodatni. W przeciwnym razie status HER2 jest ujemny. Raki HER2-dodatnie są z natury bardziej agresywne. [ESMO P]

2.3.1 Klasyfikacja TNM

Powszechnie do oceny zaawansowania przebiegu choroby nowotworowej stosuje się klasyfikację TNM. Zawiera ona kilka punktów, które oceniają odpowiednio:

- cecha T - guz pierwotny,
- cecha N - regionalne węzły chłonne (w przypadku raka przetyku są nimi węzły przetykowego splotu chłonnego: pnia trzewnego i okołoprzetykowe szyi),
- cecha M - przerzuty odległe (tu zaliczane są przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych).

Tab. 1 przedstawia klasyfikację TNM dla raka przetyku. [KRN]

Tab. 1 Klasyfikacja TNM dla raka przetyku.

Cecha T	Cecha N	Cecha M
TX - guz pierwotny nie może być oceniony	NX - nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych	MX - nie można ocenić przerzutów odległych
T0 - brak stwierdzonego guza pierwotnego	N0 - brak przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych	M0 - brak przerzutów odległych
Tis - rak in situ bez cech naciekania warstw głębszych/dysplazja wysokiego stopnia	N1 - przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych	M1 - obecne przerzuty odległe
T1 - guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową	N2 - przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych	
T1a - guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej lub blaszkę mięśniową błony śluzowej	N3 - przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych	
T1b - guz naciekający warstwę podśluzową		
T2 - guz naciekający warstwę mięśniową właściwą		
T3 - guz naciekający przydatkę (błonę zewnętrzną)		
T4 - guz nacieka struktury sąsiadujące		
T4a - guz nacieka opłucną, osierdzie lub przeponę		
T4b - guz nacieka inne struktury sąsiadujące, takie jak aorta, tchawica, trzon kręgu		

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rak przetyku dotyka przeważnie mężczyzn (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż.; >90% nowotworów złośliwych przetyku stanowią: rak płaskonabłonkowy (1/2 przypadków, w środkowej części przetyku, zachorowalność spada) i gruczolakorak (3/4 przypadków, w dolnej części przetyku, zachorowalność rośnie). Dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przetyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia, utrata masy ciała i odynofagia, rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. Z czasem dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia. W stadium zaawansowanym można stwierdzić powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Virchowa), powiększenie wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej. U 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przetyku mogą współistnieć ogniska dysplazji lub raka in situ albo raka naciekającego krtani i/lub oskrzela. [MP L]

Jeśli w przebiegu raka przetyku dojdzie do przerzutów, występują wtedy objawy związane z narządem, który został zajęty przez przerzuty. [MP]

2.4.2 Powikłania

Wraz z postępowaniem choroby rak przetyku może powodować komplikacje, takie jak:

- niedrożność przetyku - rak może powodować trudności w przetykaniu pokarmu i płynów,
- ból,
- krwawienie z przetyku. [MayoClinic]

Inne częste powikłania raka przetyku mogą obejmować:

- przetoki tchawiczo-przetykowe - przetoki to w rzeczywistości otwory, które pojawiają się w obszarze między tchawicą a przetykiem. Otwory powodują umożliwienie przedostawania się pokarmów i płynów w dół tchawicy, a ostatecznie do płuc. Może to powodować objawy dławienia, krztuszenia się i kaszlu podczas połykania. Przetoki tchawiczo-przetykowe można leczyć chirurgicznie lub umieszczając w przetyku stent;
- niedokrwistość - jeśli rak przetyku powoduje silne krwawienie, może wystąpić niedokrwistość. Niedokrwistość u osób z rakiem przetyku można leczyć za pomocą transfuzji krwinek czerwonych. Powodem niedokrwistości może być także stosowanie chemioterapii;
- utrata wagi - jeśli guz stanie się zbyt duży, aby umożliwić przetykanie wystarczającej ilości pokarmu, może nastąpić utrata masy ciała. Rak przetyku może również wpływać na metabolizm, co również może prowadzić do znacznej utraty wagi;

- zapalenie płuc - jeśli pokarm lub płyn dostanie się do płuc, ponieważ guz blokuje przełyk i powoduje kierowanie pokarmu i płynu do tchawicy, może rozwinąć się zachłystowe zapalenie płuc;
- przerzuty - w zaawansowanym raku przełyku guz może rozprzestrzeniać się lub tworzyć przerzuty na inne obszary ciała. Rak przełyku może początkowo rozprzestrzenić się na węzły chłonne i narządy otaczające przełyk, a w dalszej kolejności również do wątroby, płuc, i mózgu, co w ostateczności może doprowadzić do zgonu pacjenta. [BMJ]

2.4.3 Rokowanie

Na całym świecie rak przełyku jest ósmym najczęstszym nowotworem i szóstą najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi. W chwili początkowej diagnozy około 50% pacjentów z rakiem przełyku ma przerzuty. Rokowanie w przerzutowym raku przełyku jest niekorzystne, a 5-letnie przeżycie wynosi mniej niż 5%. [Ghazy 2021]

Rak przełyku z przerzutami jest chorobą o niekorzystnym rokowaniu, zwłaszcza w przypadku pacjentów spełniających następujące kryteria: podeszły wiek, lokalizacja guza w dolnej trzeciej części przełyku, guz o dużej powierzchni lub wysokiego stopnia, zły stan sprawności, liczne miejsca przerzutów i obecność przerzutów do kości. [Ghazy 2021]

Do korzystnych czynników prognostycznych należą:

- choroba we wczesnym stadium,
- całkowita resekcja.

Pacjenci z ciężką dysplazją w dystalnej błonie śluzowej przełyku Barretta często mają raka *in situ* lub raka inwazyjnego w obszarze dysplastycznym. Po resekcji pacjenci ci mają zwykle dobre rokowanie.

W większości przypadków rak przełyku jest chorobą, którą można poddać leczeniu, ale rzadko jest uleczalna. 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi 19,9%. Pacjenci we wczesnym stadium choroby mają większą szansę na przeżycie; 17,5% pacjentów jest diagnozowanych na etapie lokalnego zaawansowania choroby, a 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi 46,4%. [NIH]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Epidemiologia

Częstość występowania raka przełyku charakteryzuje się dużymi różnicami geograficznymi, rasowymi i etnicznymi. Obszary o wysokim ryzyku zachorowania leżą wzdłuż tzw. azjatyckiego pasa raka przełyku sięgającego od wschodniej Turcji po północno-wschodnie Chiny. Wysoką zapadalność notuje się w Japonii, Tajlandii, RPA i krajach Afryki Wschodniej oraz w Argentynie, Brazylii i Puerto Rico. W Europie nowotwór ten jest częsty na niektórych obszarach Francji (Calvados), Włoch (Lombardia) i Portugalii. Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności. W ostatnich dziesięcioleciach notuje się spadek zapadalności na wielu obszarach wysokiego ryzyka. Dane dla społeczeństwa polskiego z 2019 opublikowane w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia wykazują, iż

rozpowszechnienie w Polsce rozpoznano raka przełyku wynosi 3044,36 (7,9/100 000 osób). [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020 MZ]

Szczegółowe dane z zakresu epidemiologii wnioskowanego wskazania, w tym oszacowania populacji wnioskowanej zgodnie z jej charakterystyką przedstawiono w poniższym podrozdziale.

2.5.2 Szacowanie populacji docelowej

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda® brzmi:

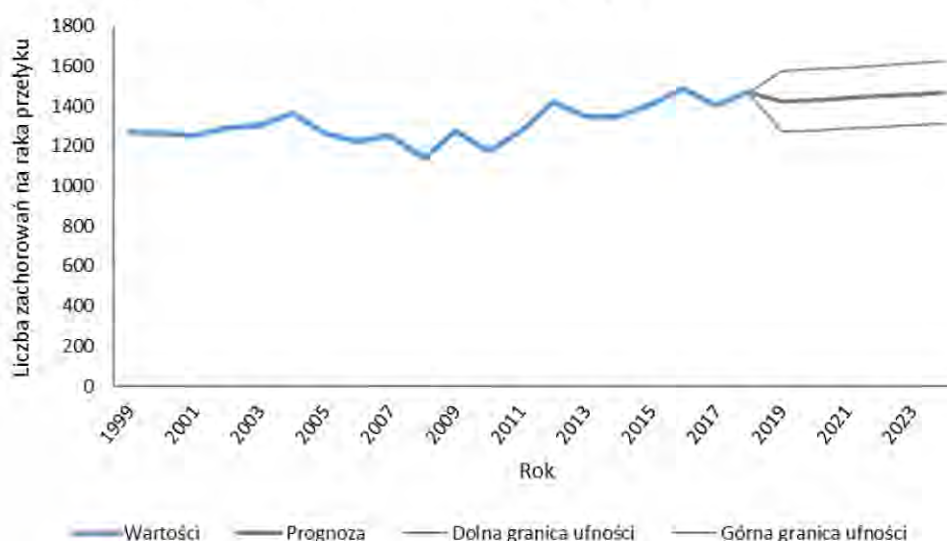
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny stosowany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Nowotwór złośliwy przełyku ma kod ICD-10: C.15, natomiast rak połączenia przełykowo-żołądkowego występuje pod kodem C.16.0 (rak zlokalizowany w okolicy wpustu żołądka). W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, wykorzystano dane raportowane w KRN [KRN], tj. oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przełyku i oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przełykowo-żołądkowym.

Rak przełyku (ICD.10: C.15)

W pierwszej kolejności oszacowano roczną zachorowalność na raka przełyku w horyzoncie analizy. W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka przełyku raportowane dla lat 1999-2018 (dane KRN) oraz wykonano prognozę rocznej liczby zachorowań w latach 2020-2024 – patrz Rys. 1. W celu wykonania prognozy wykorzystano narzędzie: arkusz prognozy, dostępne w programie Microsoft Excel (prognozę wykonano z uwzględnieniem 95% CI – wartości uzyskane z 95% CI wykorzystano w celu oszacowania minimalnej oraz maksymalnej liczby zachorowań na raka przełyku).

Rys. 1. Roczna liczba zachorowań na raka przełyku.



W Tab. 2. podsumowano wartości dotyczące rocznej liczby zachorowań na raka przełyku w przyjętym horyzoncie analizy wpływu na budżet, tj. 07.2022-06.2024.

Tab. 2. Roczna liczba zachorowań na raka przełyku.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	1 454	1 463	Dane KRN dla lat 1999-2018 + prognoza na lata 2020-2024.
Minimalny	1 300	1 308	
Maksymalny	1 608	1 618	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami) lub z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami) wśród wszystkich zachorowań na raka – wnioskowane wskazanie. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w trzech zidentyfikowanych publikacjach – w analizie uwzględniono wartości średnie. Wszystkie trzy publikacje dotyczyły pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski czy też dla pacjentów z Europy), przy czym należy podkreślić, że w badaniu Siegel 2012, odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby raportowano w zależności od rasy i był on zbliżony zarówno dla pacjentów z rasy białej jak i rasy czarnej. Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 3.

Tab. 3. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

Badanie	Wartość
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku (stadium IIB-IIIC)	
Berry 2014	32,00%
Zhang 2013	30,00%
Siegel 2021	33,00%
Wartość wykorzystana w analizie	31,67%
Pacjenci z przerzutowym rakiem przełyku (stadium IV)	
Berry 2014	50,00%
Zhang 2013	35,00%
Siegel 2021	39,00%
Wartość wykorzystana w analizie	41,33%

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których wykonano operacje	Odsetek pacjentów bez operacji
II	35,60%	64,40%
III	29,10%	70,90%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)		67,65%

W Tab. 5. podsumowano liczebność pacjentów z miejscowo-zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem przetyku oraz liczbę pacjentów z rakiem przerzutowym w horyzoncie analizy.

Tab. 5. Roczna liczba pacjentów z rakiem przetyku we wnioskowanym stadium.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	311	313	Dane z Tab. 2 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym (Tab. 3) + ograniczenie do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym (Tab. 4)
Minimalny	278	280	
Maksymalny	344	347	
Pacjenci z przerzutowym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	601	605	Dane z Tab. 2 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium z przerzutami odległymi (Tab. 3)
Minimalny	537	541	
Maksymalny	665	669	
SUMA			
Najbardziej prawdopodobny	912	918	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem
Minimalny	816	821	
Maksymalny	1 009	1 016	

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią – dane uzyskane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 6.

Tab. 6. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię
II	57,60%
III	63,90%

nowych zachorowań na raka żołądka raportowane dla lat 1999-2018 (dane KRN) oraz wykonano prognozę rocznej liczby zachorowań w latach 2020-2024 – patrz Rys. 2. W celu wykonania prognozy wykorzystano narzędzie: arkusz prognozy, dostępne w programie Microsoft Excel (prognozę wykonano z uwzględnieniem 95% CI – wartości uzyskane z 95% CI wykorzystano w celu oszacowania minimalnej oraz maksymalnej liczby zachorowań na raka przetyku).

Rys. 2. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.



W Tab. 9. podsumowano wartości dotyczące rocznej liczby zachorowań na raka żołądka w przyjętym horyzoncie analizy wpływu na budżet, tj. 07.2022-06.2024.

Tab. 9. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	5 027	5 010	Dane KRN dla lat 1999-2018 + prognoza na lata 2020-2024
Minimalny	4 407	4 324	
Maksymalny	5 647	5 696	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Rak połączenia przetykowo-żołądkowego należy do raka zlokalizowanego w okolicy wpustu żołądka. Na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego pacjenci z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu stanowią 25-30% pacjentów z rakiem żołądka. Średnią z powyższych wartości, tj. 27,5% odniesiono do rocznej liczby zachorowań na raka żołądka, dzięki czemu uzyskano liczebność pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przelykowo-żołądkowego.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	1 382	1 378	Dane z Tab. 9 + ograniczenie populacji do pacjentów z rakiem wpustu żołądka, tj. 27,5%.
Minimalny	1 212	1 189	
Maksymalny	1 553	1 566	

W kolejnym kroku, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, liczebność pacjentów ograniczono do pacjentów z typem gruczolowym, tj. 100% (dane przekazane przez eksperta klinicznego) oraz do pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem, tj. 67,00% [Siebenhüner 2021]. W publikacji Siebenhüner 2021 raportowano, że około 33% wszystkich gruczolakoraków połączenia przelykowo-żołądkowego stanowią raki HER-2 dodatnie. Na tej podstawie oszacowano odsetek pacjentów z rakiem HER-2 ujemnym – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego typu gruczolowego z HER-2 ujemnym.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	926	923	Dane z Tab. 10 + ograniczenie do pacjentów z rakiem gruczolowym, tj. 100% + ograniczenie do pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem, tj. 67%
Minimalny	812	797	
Maksymalny	1040	1049	

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami) lub z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami). Wartość odsetka pacjentów znajdujących się w stadium choroby IIB-IIIC przyjęto na podstawie publikacji Jim 2017. Odsetek pacjentów znajdujących się w IV stadium choroby przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w trzech zidentyfikowanych publikacjach (Zhang 2020, Jim 2017, Bernards 2013) – w analizie uwzględniono wartość średnią.

Publikacja Bernards 2013 dotyczyła pacjentów z Holandii. Pozostałe publikacje, tj. Zhang 2020 oraz Jim 2017 dotyczyły pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski czy też dla pacjentów z Europy). Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 12.

Tab. 12. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

Badanie	Wartość
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIC)	
Jim 2017	28,70%
Pacjenci z przerzutowym rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego (stadium IV)	

Badanie	Wartość
Zhang 2020	32,60%
Jim 2017	31,40%
Bernards 2013	44,00%
Wartość wykorzystana w analizie	36,00%

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których wykonano operacje	Odsetek pacjentów bez operacji
II	46,50%	53,50%
III	44,90%	55,10%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)		54,30%

W Tab. 14. podsumowano liczebność pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego oraz liczbę pacjentów z rakiem przerzutowym w horyzoncie analizy.

Tab. 14. Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego we wnioskowanym stadium.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	144	144	Dane z Tab. 11 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym (Tab. 12) + ograniczenie do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym (Tab. 13)
Minimalny	127	124	
Maksymalny	162	164	
Pacjenci z przerzutowym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	333	332	Dane z Tab. 11 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium z przerzutami odległymi (Tab. 12)
Minimalny	292	287	
Maksymalny	375	378	
SUMA			
Najbardziej prawdopodobny	478	476	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem
Minimalny	419	411	
Maksymalny	537	541	

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią. Zgodnie z danymi przekazanymi przez eksperta klinicznego odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię wynosi 80%.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podsumowanie liczebności populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

[Redacted text block]

2.5.3 Obciążenie chorobą

Podstawową miarę obciążenia chorobowego społeczeństwa problemami zdrowotnymi stanowi wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years* - lata życia skorygowane niesprawnością). Ponadto, w celu przedstawienia wielowymiarowych konsekwencji utraty dobrostanu zdrowotnego w analizie, za danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych uwzględniono również jego składowe - utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) oraz lata życia przeżyte w niesprawności (YLD, ang. *years of life with disability*).

Rak przetyku skutkował 53 106,31 latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (DALY), w tym 578,48 YLD oraz 52 527,82 YLL. [MPZ 2020]

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Wskaźniki obciążenia chorobą z powodu raka przetyku - Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ.

Dane za 2019 rok	Rak przetyku	
	Wartości bezwzględne	Wartości na 100 tys. osób
DALY	53 106,31	138,2
YLD	578,48	1,5
YLL	52 527,82	136,7

wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niesprawnością, stanowi sumę liczby utraconych lat życia (ang. *years of life lost*, YLL) z powodu przedwczesnego zgonu oraz liczby lat przeżytych z niesprawnością (ang. *years of life with disability*, YLD).

Pomimo zmniejszenia się w czasie wskaźników zachorowalności i umieralności standaryzowanych według wieku, rak przetyku pozostaje główną przyczyną umieralności i obciążenia z powodu raka na całym świecie. Rak przetyku jest bardzo śmiertelną chorobą, wymagającą wzmocnionych działań w zakresie profilaktyki pierwotnej i, być może, badań przesiewowych w niektórych obszarach wysokiego ryzyka. [GBD 2017]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chirurgiczne

Guzy naciekające warstwę podśluzową (T1b) i głębsze warstwy powinny być leczone chirurgicznie. W terapii raków śródśluzówkowych (T1a) można zastosować endoskopową resekcję śluzówki (EMR, ang. *endoscopic mucosal resection*) z ablacją lub leczenie operacyjne (w wyspecjalizowanych ośrodkach). Guzy T1-T3 (nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) są resekcyjne. [PTOK 2015]

Wyłączna radioterapia

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzetykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przetyku – można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przetyku na okres do 12 miesięcy. Wskazaniami do RT paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby. Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan sprawności ogólnej chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpieniem) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku. Przewagą RT nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przetykania i zmniejszeniem bólu. Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2-3 frakcji po 6-7 Gy w odstępach co tydzień. [PTOK 2015]

Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RT po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRT u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2). W raku gruczołowym dolnej części przetyku pooperacyjna CRT zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Alternatywnym postępowaniem jest okołooperacyjna CT zawierająca cisplatynę i fluorouracyl ± epirubicynę. [PTOK 2015]

Chemioradioterapia neoadiuwantowa

Chemioradioterapia neoadiuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana – 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przetyku lub połączenia przetykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolaka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Takie wyniki daje dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składające się z karboplatyny (2 \times AUC) i paklitakselu (50 mg/m²) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 dni w tygodniu). Ryzyko zgonu pooperacyjnego wynosi 4%. [PTOK 2015]

Chemioradioterapia radykalna

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przetyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób. W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60-66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CT: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² i.v. w 1. dniu cyklu) oraz FU (800 mg/m² i.v. w dniach 1.-4. w ciągłym wlewie 24-godzinny). Wybranych chorym z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRT, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5-10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy, jeśli stosowana jest konwencjonalna CT oparta na cisplatynie i FU lub 41,4 Gy w 23 frakcjach wraz z CT złożoną z karboplatyny i paklitakselu. Alternatywą u chorych na raka gruczołowego połączenia przetykowo-żołądkowego jest zastosowanie okołooperacyjnej CT [schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, FU) lub skojarzenie cisplatyny z FU]. Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępными opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRT bądź operacja poprzedzona CRT lub CT (rak gruczołowy połączenia przetykowo-żołądkowego). W nowotworach z cechami cT2-T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRT oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, KT) i EUS. W raku płaskonabłonkowym, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź, proponowana jest tylko obserwacja, ponieważ leczenie chirurgiczne zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jeżeli natomiast nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (lub jedynie odpowiedź częściową), wskazane jest ratujące leczenie chirurgiczne. W gruczolakoraku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie. [PTOK 2015]

Chemioterapie okołooperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CT okołooperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z FU w 5-dniowym wlewie przedłużonym. U chorych bez dysfagii FU może być zastąpiony kapecytabiną. Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu. [PTOK 2015]

Chemioterapie paliatywna

Paliatywna CT w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przetykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przetykowo-żołądkowego. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CT są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka

gruczołowego. W leczeniu raka gruczołowego przetyku stosuje się te same schematy CT jak w terapii raka żołądka. U chorych na raka gruczołowego połączenia przetykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną. W leczeniu drugiej linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na CT pierwszej linii, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu. W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CT podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z FU). Nie udowodniono większej skuteczności CT wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania. Skuteczność CT w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe. [PTOK 2015]

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3-6 miesięcy przez pierwsze 1-3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRT (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CT. [PTOK 2015]

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.10.2021 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- ASCO - American Society for Clinical Oncology z 2020 roku (aktualizacja z 2021 roku) [ASCO 2020; ASCO 2021],
- SEOM - Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej z 2016 roku [SEOM 2016],
- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2015 roku [PTOK 2015],
- NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku [NICE 2018],
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* z 2022 roku [NCCN 2022],
- JES - *Japan Esophageal Society* z 2017 roku [JES 2017],
- ESMO - *European Society for Medical Oncology* z 2016 i 2018 roku [ESMO 2016; ESMO 2018].

W Tab. 19. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w zidentyfikowanych wytycznych.

Tab. 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2015 (Polska)</p>	<p>Radioterapia jako samodzielna metoda ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku – można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Wskazaniami do RT paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby. Przewagą RT nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu. Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2-3 frakcji po 6-7 Gy w odstępach co tydzień.</p> <p>Paliatywna CT w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz statusu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego. Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CT są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0-1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczolowego. W leczeniu raka gruczolowego przełyku stosuje się te same schematy CT jak w terapii raka żołądka. Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem. W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CT podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z FU). Nie udowodniono większej skuteczności CT wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania. Skuteczność CT w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe.</p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p><u>Zaawansowany lub przerzutowy rak przełyku</u></p> <p>Można rozważyć różne opcje leczenia paliatywnego w zależności od sytuacji klinicznej. Brachyterapia jednodawkowa może być preferowaną opcją nawet po zewnętrznej RT, ponieważ zapewnia lepsze długoterminowe złagodzenie dysfagii przy mniejszej liczbie powikłań niż umieszczenie stentu metalowego (siła dowodów: I, poziom zalecenia: B).</p> <p>Chemioterapia jest wskazana w leczeniu paliatywnym u wybranych chorych, szczególnie u chorych z gruczolakorakiem z dobrym stanem sprawności (siła dowodów: III, poziom zalecenia: B). Nowsze schematy oparte na połączeniach oksaliplatyna/fluoropirymidyna są alternatywą dla „klasycznego” schematu cisplatyny/5-FU. Infuzję 5-FU można zastąpić kapecytabiną, jeśli polykanie tabletek nie jest utrudnione. Taksany są zalecane w skojarzeniach pierwszego rzutu lub jako monoterapia w leczeniu drugiego rzutu.</p> <p>Siła dowodów: I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</p>

	<p>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność;</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Poziom zalecenia:</p> <p>A - silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalnie zalecane;</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, generalnie niezalecane;</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.</p>
<p>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Nieoperacyjny, zaawansowany, nawracający lub przerzutowy rak przetyku lub pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przetykowego HER2 ujemnym - pierwsza linia leczenia</u></p> <p>Oksaliplatyna jest preferowana ponad cisplatynę ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) • brak nadekspresji HER2: <ul style="list-style-type: none"> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab () u pacjentów z gruczolakorakiem. (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 5) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 10) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 10) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A) <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z nadekspresją HER2:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A) ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A) <ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl i irinotekan (kategoria 2A) • paklitaksel z lub bez cisplatyny lub karboplatyny (kategoria 2A) • docetaksel z lub bez cisplatyny (kategoria 2A) • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kategoria 2A) • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl (kategoria 2A) • docetaksel, karboplatyna i fluorouracyl (kategoria 2B) <p>Siła dowodów: Kategoria 1 - W oparciu o dowody wysokiej jakości istnieje powszechny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A - Na podstawie dowodów niższego poziomu jakości istnieje powszechny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 - Na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieje poważna różnica zdań NCCN, co do tego czy interwencja jest odpowiednia.</p>
ASCO 2020 (aktualizacja 2021; Stany Zjednoczone)	W przypadku lokalnie zaawansowanego raka przełyku w subpopulacji pacjentów, u których niewskazana jest operacja, zaleca się stosowanie samej chemioterapii.
NICE 2018 (Anglia)	<p><u>Chemioterapia paliatywna pierwszego rzutu w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka przełyku i żołądka</u></p> <p>Paliatywna chemioterapia skojarzona pierwszego rzutu jest zalecana osobom z zaawansowanym rakiem przełyku i żołądka w stanie sprawności od 0 do 2 i bez istotnych chorób współistniejących. Możliwe połączenia leków obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy dwulekowe: 5-fluorouracyl lub kapecytabina w połączeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną • schematy trzylekowe: 5-fluorouracyl lub kapecytabina w połączeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną plus epirubicyna.
SEOM 2016 (Hiszpania)	<p><u>Choroba miejscowo zaawansowana, nieoperacyjna (T4bNx)</u></p> <p>Pacjenci sprawni - radykalna chemioradioterapia: cisplatyna-FU + RT (siła dowodów: wysoka, poziom zalecenia: silne)</p> <p>Pacjenci niezdolni do pracy - Inne schematy chemioterapii (oksaliplatyna-FU lub karboplatyna-paklitaksel) (siła dowodów: umiarkowana, poziom zalecenia: silne)</p> <p><u>Choroba przerzutowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0-2 - 1. linia: platyna + fluoropirymidyna (siła dowodów: wysoka, poziom zalecenia: silne) • PS >2 - Leczenie podtrzymujące (siła dowodów: umiarkowana, poziom zalecenia: silne)
ESMO 2018 (Azja)	<p><u>Przerzutowy rak przełyku</u></p> <p>Można rozważyć różne opcje leczenia paliatywnego w zależności od sytuacji klinicznej. Można rozważyć radioterapię zewnętrzną, brachyterapię jednodawkową, gastrostomię/jejunostomię lub umieszczenie metalowego stentu. (siła dowodów: V, poziom zalecenia: B).</p>

	<p>Chemioterapia jest wskazana w leczeniu paliatywnym u wybranych chorych, szczególnie u chorych z gruczolakorakiem z dobrym PS (siła dowodów: III, poziom zalecenia: B).</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</p> <p>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność;</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Poziom zalecenia:</p> <p>A - silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalnie zalecane;</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, generalnie niezalecane;</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.</p>
<p>JES 2017 (Japonia)</p>	<p><u>Nieoperacyjny zaawansowany/nawracający rak przełyku</u></p> <p>Chemioterapia ogólnoustrojowa jest stosowana jako standardowa terapia. Stosuje się terapię skojarzoną cisplatyną + 5-FU, chociaż nie ma wyraźnych dowodów na jej zdolność do przedłużania przeżycia.</p>

RT - radioterapia; FU - fluorouracyl; Gy - grej; *i.v.* - dożylnie; CT - chemioterapia; CRT - chemioradioterapia; PS - skala wydolności (ang. *performance score*); CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *Combined Positive Score*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne.

Podsumowując, zidentyfikowano 8 wytycznych dotyczących postępowania w zaawansowanym raku przełyku. Spośród nich tylko 1 wytyczne zostały wydane przez polską organizację - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Mimo, iż pochodzą one z 2015 roku, a więc nie uwzględniają najnowszych terapii, zdecydowano się na włączenie ich do przeglądu, gdyż brak jest aktualniejszych danych.

Ponadto, przeanalizowano wytyczne ogólnoeuropejskie, amerykańskie, angielskie, irlandzkie, hiszpańskie, japońskie oraz ogólnoazjatyckie. Dokonano analizy wytycznych wydanych w ciągu ostatnich 5 lat, w celu podsumowania terapii obecnie stosowanych w praktyce klinicznej.

Wszystkie wytyczne sugerują chemioterapię jako terapię z wyboru dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Pembrolizumab wymieniany był jedynie w wytycznych NCCN jako lek stosowany w pierwszej linii leczenia pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub występującym z przerzutami raku przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego HER2 ujemnym (PD-L1 CPS ≥ 10). Brak wymienienia ocenianej technologii medycznej w innych wytycznych najprawdopodobniej związany jest z dość niedawną datą rejestracji we wnioskowanym wskazaniu (decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Keytruda® w leczeniu raka przełyku do obrotu została wydana 24 czerwca 2021 r., natomiast decyzja U.S. Food and Drug Administration [FDA] - 22 marca 2021 r.).

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leżący w ramach terapii pierwszej linii.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

Oszacowanie liczebności przedstawiono w rozdziale dotyczącym epidemiologii (2.5).

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Keytruda® w leczeniu raka przełyku do obrotu została wydana 24 czerwca 2021 r.

Produkt leczniczy Keytruda® w leczeniu raka przełyku został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 22 marca 2021 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Keytruda® (pembrolizumab). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda®].

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml - 1 fiolka 4 ml - EAN: 05901549325126
Kod ATC	L01XC18
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10
Dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut
Droga podania	podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	humanizowane przeciwciało monoklonalne, 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 mikrośrodkowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 21 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwszego pozwolenie: 17 lipca 2015 r. Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 24 marca 2020 r. Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czerniak; Niedrobnokomórkowy rak płuca; Klasyczny chłoniak Hodgkina; Rak urotelialny; Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; Rak nerkowokomórkowy; Rak jelita grubego; Rak przetyku; Potrójnie ujemny rak piersi; Rak endometrium
Status leku sierocego	Status leku sierocego dotyczy niektórych wskazań w Stanach Zjednoczonych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego

przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® 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 . Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami 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.

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*).

Rak przełyku

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami 4 u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Rak endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*)

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych 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 monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 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. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie leków. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC18.

Mechanizm działania

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.

Antyangiogenne działanie lenwatynibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (pembrolizumab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, Sacharoza, Polisorbat 80 (E433), Woda do wstrzykiwań).

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

W Tab. 22 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem.

Częstość	Działania niepożądane*		
	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często		zapalenie płuc	infekcje dróg moczowych
Często	zapalenie płuc		zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	niedokrwistość
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	eozynofilia
Rzadko	immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytoza hemofagocytarna		
Zaburzenia układu immunologicznego			

Często	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy ^b	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy ^b
Często	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy ^c	nadczynność tarczycy ^d	zapalenie tarczycy ^e , nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy ^e
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy ^e , zapalenie przysadki mózgowej ^f	zapalenie przysadki mózgowej ^f , niedoczynność kory nadnerczy ^e , zapalenie tarczycy ^c	zapalenie przysadki mózgowej ^f
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Hipokalcemia, hiponatremia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 ^g	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1 ^g
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		bezsennaść	
Często	bezsennaść		bezsennaść
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból łowy	zawroty łowy, neuropatia obwodowa, ból łowy	ból łowy, zaburzenia smaku
Często	zawroty łowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zaburzenia smaku, letarg	zawroty łowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja	zespół miasteniczny ^k , zapalenie łozgu ^b
Rzadko	zapalenie łozgu ^h , zespół Guillain-Barré ⁱ , zapalenie rdzenia kręgowego ^j , zespół miasteniczny ^k , zapalenie opon łozgowo-rdzeniowych (aseptyczne) ^l	zespół Guillain-Barré ⁱ , zapalenie łozgu	
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^m		zapalenie błony naczyniowej oka ^m
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Zapalenie błony naczyniowej oka	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca ⁿ (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca ⁿ (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca ⁿ (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego ⁿ , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		zapalenie naczyń ^o	zapalenie naczyń ^o
Rzadko	zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i łródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^p	zapalenie płuc ^p	zapalenie płuc ^p

Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha ^a , nudności, wymioty, zaparcia	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha ^a , zaparcia	biegunka, ból brzucha ^a , nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenie trzustki ^s
Niezbyt często	zapalenie trzustki ⁱ , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t	zapalenie trzustki ⁱ , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t	owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często		zapalenie wątroby ^u	zapalenie wątroby ^u
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^u		
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka ^v , świąd ^w	wysypka ^v , łysienie, świąd ^w	wysypka ^v , świąd ^w
Często	ciężkie reakcje skórne ^x , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo ^y , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne ^x , suchość skóry, rumień, zapalenie skóry,	ciężkie reakcje skórne ^x , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, rumień
Niezbyt często	łuszczycza, rogowacenie liszajowate ^z , grudki, zmiana koloru włosów	łuszczycza, bielactwo ^y , wyprysk, wysypka trądzikopodobna, grudki, rogowacenie liszajowate	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, łuszczycza, bielactwo ^y , wyprysk
Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	zmiana koloru włosów, rumień guzowaty, grudki	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból stawów, bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{bb}
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{bb} , zapalenie stawów ^{cc}	zapalenie mięśni ^{bb} , bóle kończyn, zapalenie stawów ^{cc}	zapalenie stawów ^{cc}
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek ^{ee}
Niezbyt często	zapalenie nerek ^{ee}	zapalenie nerek ^{ee}	
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{ff} , gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{ff} , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk ^{ff}
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 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	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	

* Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 22 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

† Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- a. reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
- b. niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
- c. zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zaburzenia czynności tarczycy) 113
- d. nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)
- e. niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- f. zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki)
- g. cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- h. zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu)
- i. zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- j. zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- k. zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- l. aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- m. zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciątka rzęskowego)
- n. zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- o. zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego)
- p. zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc)
- q. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- r. zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- s. zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz ostre zapalenie trzustki)
- t. owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- u. zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- v. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okotomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- w. świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- x. ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, złuszczone zapalenie skóry, tłuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczka, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd

narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)

- y. bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- z. rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- aa. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- bb. zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
- cc. zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
- dd. zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgna, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- ee. zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek)
- ff. obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

3.1.8 Kompetencje personelu

Lek Keytruda® przez wzgląd na swoją formę podania (i.v. w infuzji) powinien być ordynowany przez wykwalifikowany personel medyczny.

Przygotowywanie i podawanie:

- Przed rekonstytucją fiolkę z liofilizowanym proszkiem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Zachowując zasady aseptyki dodać 2,3 ml wody do wstrzykiwań, aby otrzymać roztwór produktu leczniczego Keytruda® 25 mg/ml (pH 5,2 - 5,8). Każda fiołka zawiera nadmiar 10 mg proszku (0,4 ml), aby zapewnić pobranie 50 mg produktu Keytruda® z fiolki. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.
- Aby uniknąć pienienia strumień wody należy kierować na ścianę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
- Powoli obracać fiolkę w celu ułatwienia rekonstytucji liofilizowanego proszku. W celu usunięcia pęcherzyków należy odczekać do 5 minut. Nie należy wstrząsać fiolką.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy Keytruda® po rekonstytucji jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do białego roztworem. Jeśli fiołka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Keytruda®, maksymalnie 2 ml (50 mg) i podać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór po rekonstytucji lub rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy

Keytruda® zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2°C do 8°C. Ten całkowity 96-godzinny czas przechowywania po rekonstytucji może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25°C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.

- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy Keytruda® przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niez użyte pozostałości produktu znajdujące się w fiołce należy usunąć.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 roku, pembrolizumab (Keytruda®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej wymieniono wskazania, w ramach których 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. 23. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu.

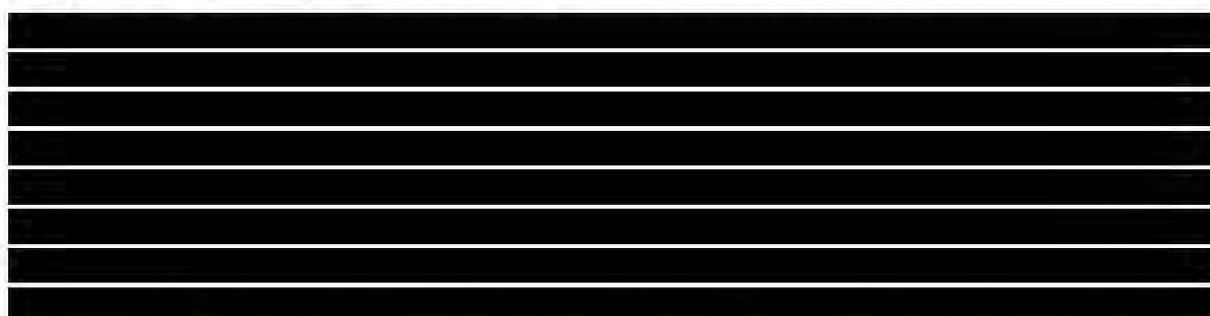
Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fioł. 4 ml	05901549325126	14082,64	14786,77	14786,77	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym rzutem miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia

przetykowo-żołądkowego, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, produkt leczniczy Keytruda® w leczeniu raka przetyku nie jest refundowany, natomiast jest refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [Program lekowy B.6] i czerniaka skóry lub błon śluzowych [Program lekowy B.59]. 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. W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) oraz do grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab.



Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w tabeli poniżej. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 24. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Koszt preparatów Keytruda[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka po 4 ml.

Wariant	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena NFZ za 1 fiołkę [PLN]	Koszt za cykl terapii [PLN]*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Z uwzględnieniem intensywności dawkowania, dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie.

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: bezpłatnie [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: bezpłatnie).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu o leczenie miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego, u pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli 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: 21.10.2021 r.

Tab. 26. Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące terapii pembrolizumabem.

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku Rekomendacja Prezesa nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.	program lekowy „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku Rekomendacja Prezesa nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r.	mięsak wątroby (ICD-10: C49) - w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina)	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku Rekomendacja Prezesa nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r	rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny	pozytywna	pozytywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku Rekomendacja Prezesa nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r	oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku Rekomendacja Prezesa nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r.	rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby	negatywna	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2020 z dnia 19 października 2020 roku Rekomendacja Prezesa nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r	rak trzustki (ICD-10: C25.9)	pozytywna	pozytywna
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

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
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 gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) (RDTL)	pozytywna	pozytywna
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.	niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)	pozytywna warunkowo	pozytywna warunkowo

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
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
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

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 21.10.2021 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.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 3 rekomendacje, dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Brytyjska agencja NICE oraz kanadyjska agencja CADTH wydały pozytywną warunkową opinię na temat pembrolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Warunkiem w przypadku NICE było dotrzymanie ustaleń handlowych w zakresie ceny produktu. Ocena kanadyjskiej organizacji CADTH jest pozytywna pod warunkiem spełnienia szeregu wymogów klinicznych, tj. zastosowania w szczególnie scharakteryzowanej populacji, a także pod warunkiem obniżenia ceny. Australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację ze względu na zbyt wysokie i niepewne oszacowania efektywności kosztowej, jednakże wskazała na skuteczność i wysoką wartość kliniczną leku. Opinia agencji niemieckiej jest w przygotowaniu. Spodziewana data wydania stanowiska to maj 2022 r.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 27. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Opinia	Komentarz
NICE, 2021	pozytywna warunkowo	Pembrolizumab został zaakceptowany przez NICE do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem spełnienia ustaleń handlowych.
CADTH, 2021	pozytywna warunkowo	<p>Pembrolizumab został zaakceptowany przez CADTH do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem obniżenia ceny, a także stosowania w predefiniowanej populacji, tj.:</p> <p>Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny należy rozpoczynać wyłącznie u dorosłych pacjentów, u których występują wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany nieresekcyjny lub przerzutowy gruczolakorak lub rak płaskonabłonkowy przetyku lub zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak typu I połączenia przetykowo-żołądkowego • ECOG PS 0 lub 1. <p>Dowody z badania KEYNOTE-590 wykazały, że pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU powodował znaczną poprawę PFS i OS u pacjentów z cechami wymienionymi w tym warunku.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny powinien być zastosowany u pacjentów, którzy zgodnie z wywiadem nie otrzymywali terapii anty-PD 1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub leku skierowanego na inny koinhibitorowy receptor limfocytów T.</p> <p>Brak dostępnych dowodów na poparcie skuteczności pembrolizumabu z cisplatyną i 5-FU u pacjentów wcześniej leczonych anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub z lekiem skierowanym na inny koinhibitorowy receptor limfocytów T, ponieważ ci pacjenci byli wykluczeni z badania KEYNOTE-590.</p>
PBAC, 2021	negatywna	<p>PBAC nie zalecił umieszczenia pembrolizumabu na liście refundacyjnej, w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) gruczolakoraka przetyku lub raka płaskonabłonkowego przetyku lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego z ujemnym statusem HER2.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na dużą potrzebę kliniczną skutecznego leczenia w tym obszarze terapeutycznym. PBAC uznał, że przedstawione dowody wykazały, że po zastosowaniu pembrolizumabu nastąpiła klinicznie istotna poprawa przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. PBAC uznał jednak, że inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej we wnioskowanych warunkach przy proponowanej cenie był wysoki i umiarkowanie niepewny.</p> <p>PBAC nominował ścieżkę ponownego zgłoszenia tego leku w ramach Early Resolution.</p>

Organizacja, rok	Opinia	Komentarz
IQWiG/G-BA, 2022	brak stanowiska	<p>Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności Opieki Zdrowotnej (IQWiG) zbadał we wczesnej ocenie korzyści, czy i dla których pacjentów nowa terapia oferuje dodatkowe korzyści w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Zgodnie z analizą, w zaawansowanym raku płaskonabłonkowym przetyku istnieje przesłanka dodatkowych korzyści. Jednak w zaawansowanym gruczolakoraku nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p> <p>Ostateczną ocenę w odniesieniu do refundacji wydaje G-BA. Spodziewana data wydania stanowiska przypada na maj 2022.</p>

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

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 skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego, 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 jest terapia skojarzona, złożona ze związku platyny (cisplatyny, karboplatyny lub oksaliplatyny) oraz fluoropirymidyny (5-fluorouracylu lub kapecytabiny). Jedynymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne amerykańskie. Aktualne wytyczne NCCN zalecają stosowanie w I linii leczenia poza rekomendowaną w innych wytycznych chemioterapię także immunoterapię w postaci pembrolizumabu w połączeniu z pochodnymi platyny (cisplatyny, karboplatyny bądź oksaliplatyny) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny), w przypadku pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , jako rekomendacje na podstawie dowodu o wysokiej jakości.

Ekspert kliniczny wymienił, że w Polsce w I linii leczenia raka przetyku i raka połączenia przetykowo-żołądkowego stosowane są następujące schematy leczenia:

- cisplatyna + 5-FU;

- paklitaksel + karboplatyna;
- oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX^{*});
- oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).

Biorąc pod uwagę rekomendacje refundacyjne w Polsce, pembrolizumab nie był dotychczas opiniowany we wnioskowanym wskazaniu, otrzymał jednak zdecydowaną większość pozytywnych rekomendacji w pozostałych wskazaniach (szczegóły w Tab. 26). W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendację brytyjskiej agencji NICE, o charakterze pozytywnym warunkowym - wymagane spełnienie ustaleń handlowych oraz rekomendację kanadyjskiej agencji CADTH będącą w fazie przygotowania oceny.

Podsumowując, zgodnie ze stwierdzeniami odnalezionymi w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, opinią eksperta klinicznego oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) powinien być schemat złożony ze związków platyny (cisplatyny, karboplatyny bądź oksaliplatyny) oraz fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu. Zarówno związki platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna), jak i fluoropirymidyny (5-fluorouracyl i kapecytabina) oraz paklitaksel 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 przetyku [Obwieszczenie MZ].

Inne interwencje wymieniane w wytycznych, takie jak zabiegi chirurgiczne nie dotyczą populacji określonej w ramach wnioskowanego wskazania. Przedmiotem analizy jest bowiem rak zaawansowany, nieoperacyjny. Z tego względu również nie powinny być traktowane jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej terapii.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 28. Zestawienie potencjalnych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + 5-FU; • paklitaksel + karboplatyna; • oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX); • oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX). 	Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu oraz wskazane przez eksperta klinicznego.

* W skład schematu FOLFOX wchodzi także kwas folinowy, ale jako że nie ma on działania przeciwnowotworowego, a jedynie pełni funkcję pomocniczą, został pominięty w wykazie substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych. Adnotacja stosuje się do wszystkich miejsc, w których wymieniono schemat FOLFOX.

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: *Przeгляд 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 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z rakiem przetyku leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi związki platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (5-fluoracylu i kapecytabiny) lub paklitaksel.

Tab. 29 Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu: <ul style="list-style-type: none">• cisplatyna + 5-FU;• paklitaksel + karboplatyna;• oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX);• oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).	Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wskazane przez eksperta klinicznego i refundowane w Polsce.

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Związki platyny i fluoropirymidyny oraz paklitaksel, 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].

Tab. 30. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termi n wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędow a cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierające o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Cisplatyna												
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	2021-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	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	2021-03-01	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	2021-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2021-03-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
Karboplatyna												

Substancja czynna	Nazwa postać 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	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	2021-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	2021-05-01	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	2021-05-01	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	2021-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	2021-05-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	2017-09-01	5 lat	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	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

Substancja czynna	Nazwa postać 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 45 ml	05909990450039	2019-01-01	3 lata	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
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	2021-03-01	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	2021-03-01	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
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania 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

Substancja czynna	Nazwa postać 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 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	26,08	C.6.	bezpłatny	0
Oksaliplatyna												
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990798247	2019-01-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	32,40	34,02	34,02	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990798254	2019-01-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	64,80	68,04	68,04	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	05909990827381	2019-01-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	129,60	136,08	136,08	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	2021-03-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	31,86	33,45	33,45	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	2021-03-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	63,72	66,91	66,91	C.46.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki 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
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	2021-03-01	3 lata	1031.0, Oxaliplatinum	127,44	133,81	133,81	C.46.	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
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	2021-03-01	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	2021-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in 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	2021-03-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny	0
Kapecytabina												
Capecytabinum	Capecytabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecytabinum	74,52	78,25	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecytabinum	Capecytabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecytabinum	149,04	156,49	136,08	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecytabinum	Capecytabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecytabinum	432,00	453,60	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecytabinum	Capecytabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecytabinum	75,49	79,26	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecytabinum	Capecytabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecytabinum	503,28	528,44	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termiń 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 LCD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	<1>2019-03-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	<1>2019-07-01 / <2>2020-09-01 / <3>2020-01-01	<1><2>3 lata / <3>2 lata	1006.0, Capecitabinum	585,36	614,63	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Paklitaxel												
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990874446	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	05909990874361	2019-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990874385	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990874347	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termi 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
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990874408	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 16,7 ml	05909990018390	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990018406	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990018383	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990018420	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	2021-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	2021-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	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 LCD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	2021-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909991037093	2019-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909991037086	2019-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Związki platyny

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego refundowane są trzy związki platyny: cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna. 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. 31. 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 pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemoterapii 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. 32. 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)

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. 33. 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 pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolaka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
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 „skracającemu 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 zalecone 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. 34 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
	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.

4.3.1.3 Oksaliplatyna

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

Tab. 35. Charakterystyka komparatorów – oksaliplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN: 05909990798247; Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, EAN: 05909990798254; Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 40 ml, EAN: 05909990827381; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN: 05909990796151; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, EAN: 05909990796168; Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 40 ml, EAN: 05909990827206.
Kod ATC	L01 XA03
Substancja czynna	Oksaliplatyna (Oxaliplatinum)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
Dawkowanie	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m ² pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.
Droga podania	infuzja dożylna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem. Nazwa chemiczna: cis - [szczawiano (trans-1,2- diaminocykloheksan) platyna]. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach in vitro oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno in vitro, jak i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę. Oksaliplatyna, zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnętrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.
--	---

Źródło: ChPL Cisplatin - Accord

4.3.1.3.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Oksaliplatyna jest refundowana w ramach grupy limitowej 1031.0, Oxaliplatinum, katalog C: Lek, 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.

4.3.1.3.2 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie uzupełniające raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

4.3.1.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Do stosowania wyłącznie u dorosłych.

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m² pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc., podawana dożylnie co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracyłem.

Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest

największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem, podawanym w ciągłym wlewie. Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem, w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym.

Oksaliplatynę podaje się w postaci wlewu dożylnego.

Nie ma konieczności nadmiernego nawadniania pacjenta przed podaniem oksaliplatyny.

Rozcieńczony w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, do uzyskania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml, oksaliplatynę należy podawać w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym, do żyły głównej lub obwodowej. Wlew oksaliplatyny należy wykonywać zawsze przed podaniem 5-fluorouracyłu.

W przypadku wystąpienia wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

4.3.1.3.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA03

Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem.

Nazwa chemiczna: cis -[szczawiano (trans-l-1,2- diaminocykloheksan) platyna].

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach in vitro oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka.

Oksaliplatyna wykazuje również aktywność w warunkach zarówno in vitro, jak i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Oksaliplatyna, zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo wykazuje synergistyczne działanie cytotoksyczne w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują z DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

4.3.1.3.5 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- w okresie karmienia piersią;

- u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szpiku kostnego; liczba neutrofilów wynosi $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $<100 \times 10^9/l$;
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.3.1.3.6 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum na oksaliplatynę. Jeśli nastąpi przedawkowanie, można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych. Należy rozpocząć przeprowadzanie regularnych kontroli parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

4.3.1.3.7 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie te działania niepożądane występowały częściej i z większym nasileniem podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

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 oksaliplatyny według układów i narządów.

Tab. 36. Działania niepożądane występujące podczas stosowania oksaliplatyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych • zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

		<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi • zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi • zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy)
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi • zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna*
	Rzadko	Małopłytkowość immunoalergiczna, niedokrwistość hemolityczna, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (ang. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) w tym przypadki prowadzące do zgonu
	Nieznana	Zespół hemolitycznomocznicowy, pancytopenia autoimmunologiczna, pancytopenia, białaczka wtórna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy
	Często	Zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy
	Rzadko	Obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (RLPS lub PRES)
	Nieznana	Drgawki
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
	Rzadko	Przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczność
	Rzadko	Głuchota
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność, kaszel, krwawienie z nosa
	Często	Czkawka, zator tętnicy płucnej
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc
	Nieznana	Skurcz krtani, zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc w tym przypadki zakończone zgonem
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej/ zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie
	Często	Krwotok z odbytnicy, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy
	Niezbyt często	Niedrożność jelit, zaczopowanie jelit
	Rzadko	Zapalenie okrężnicy w tym biegunka wywołana przez Clostridium difficile, zapalenie trzustki
	Nieznana	Niedokrwienie jelit w tym przypadki zakończone zgonem, wrzody żołądka i jelit i perforacja, które mogą prowadzić do zgonu, zapalenie przełyku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany także jako choroba zarostowa żył wątrobowych lub objawy patologiczne związane z tym rodzajem zaburzeń czynności, w tym, regeneracyjny przerost guzkowy i okołozatokowe zwłóknienie, nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększona aktywność aminotransferaz we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bolesne, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, krwiomocz
	Bardzo rzadko	Ostra nefropatia cewkowo-śródmiąższowa, ostra niewydolność nerek.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Choroba skóry, łysienie
	Często	Złuszczenie się skóry (tj. zespół dłoniowopodeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci
	Nieznana	Alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	Bardzo często	Ból pleców
	Często	Ból stawów, ból kości
	Nieznana	Rabdomioliza w tym przypadki zakończone zgonem
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja, hiperglikemia, hipokaliemia
	Często	Odwodnienie, hipokalcemia
	Niezbyt często	Kwasica metaboliczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie
	Często	Zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią ⁺
	Niezbyt często	Posocznica ⁺
	Nieznana	Wstrząs septyczny w tym przypadki zakończone zgonem
Zaburzenia serca	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT, które może powodować komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym Torsade de Pointes, który może prowadzić do zgonu, ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumabem
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok, nagle zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Niedokrwiennie lub krwotoczne zaburzenie naczyniowo-mózgowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka ⁺⁺⁺ , osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{****}
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Alergia/reakcje alergiczne ⁺⁺
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność
	Niezbyt często	Nerwowość
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	Często	Upadki

*Często posocznica neutropeniczna, w tym przypadki prowadzące do zgonu

**Bardzo częste alergie/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne. Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste reakcje anafilaktyczne lub anafilaktyoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również opóźnione reakcje nadwrażliwości, które występowały w ciągu kilku godzin a nawet dni po zakończonym wlewie.

***Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), będące wynikiem zakażenia (z neutropenią lub bez) lub ewentualnie mechanizmu odpornościowego.

****Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym bólu miejscowego, zaczerwienienia, obrzęku i zakrzepicy. Wynacznienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego do żyły obwodowej

4.3.1.3.8 Kompetencje personelu

Przygotowywanie roztworów środków cytotoksycznych do wstrzykiwań lub wlewów musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę na temat stosowanego produktu leczniczego, w warunkach, które zapewniają właściwe podanie produktu leczniczego.

4.3.2 Fluoropirymidyny

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego refundowane są dwa związki fluoropirymidyny: fluorouracyl (5-FU) i kapecytabina. Szczegółowe informacje dotyczące tych związków przedstawiono poniżej.

4.3.2.1 Fluorouracyl

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

Tab. 37. 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, EAN: 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 pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
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 antagonistą 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-fluorodezoksyuridyne.

Źródło: ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe

4.3.2.1.1 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.

4.3.2.1.2 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.

4.3.2.1.3 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 dożylniej 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.

4.3.2.1.4 Mechanizm działania

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

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

4.3.2.1.5 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.

4.3.2.1.6 Przedawkowanie

Objawy:

Ostre: reakcje psychiatryczne, 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.

4.3.2.1.7 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. 38 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-fluorouracyłem największe jest u pacjentów z małą aktywnością dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD).

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący beztąd, 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 niedokrwiennym 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
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 protrombinowego 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.

4.3.2.1.8 Kompetencje personelu

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

4.3.2.2 Kapecytabina

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

Tab. 39. Charakterystyka komparatorów – kapecytabina.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., EAN: 05055565707531; Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg, 60 szt., EAN: 05055565709153; Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., EAN: 05055565707548; Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., EAN: 05909991004736; Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., EAN: 05909991004699; Ecansya, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., EAN: 05909991011079; Ecansya, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., EAN: 05909991011239; Xeloda, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., EAN: 05909990893515;
Kod ATC	L01B C06
Substancja czynna	Kapecytabina (Capecitabinum)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przelyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
Dawkowanie	Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju lezonego nowotworu oraz tego, czy kapecytabina będzie podawana w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii. Dawki początkowe to 1250 mg/m ² pc. oraz 1000 mg/m ² pc.
Droga podania	Tabletki powlekane

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU).
--	--

Źródło: ChPL Capecitabine - Glenmark

4.3.2.2.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Fluorouracyl jest refundowana w ramach grupy limitowej 1006.0 (Capecitabinum), 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.

4.3.2.2.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Capecitabine Glenmark jest wskazany:

- w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C według klasyfikacji Duke'a),
- w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami,
- w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny,
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

4.3.2.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak jelita grubego oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, raka jelita grubego z przerzutami oraz pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak jelita grubego oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 - 1000 mg/m² pc., podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, lub do 625 mg/m² pc. podawanej dwa razy na dobę bez przerwy. W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m²

pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7 dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc. w 1. dniu. Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z cisplatyną, przed podaniem cisplatyny należy odpowiednio nawodnić pacjenta oraz zastosować leki przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się zastosowanie wstępnego leczenia lekami przeciwwymiotnymi. Czas trwania leczenia uzupełniającego pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

Rak piersi

W przypadku leczenia skojarzonego z docetakselem pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z docetakselem, przed podaniem docetakselu należy zastosować leczenie wstępne podając doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Tabletki produktu leczniczego Capecitabine Glenmark należy połknąć w całości, popijając wodą w ciągu 30 minut po posiłku. Tabletek produktu leczniczego Capecitabine Glenmark nie należy rozkruszać ani przecinać.

4.3.2.2.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, antymetabolity. Kod ATC: L01BC06.

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU).

Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za 20 ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w tkankach niezmiennych chorobowo, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu (przeszczepu ksenogenicznego) ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylazy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym blokuje reakcję metylacji kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidyloвого, co wpływa na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

4.3.2.2.5 Przeciwwskazania

- Wcześniejsze występowanie ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu fluoropirymidyn,
- nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracyl,
- rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD),
- okres ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z ciężką leukopenią, neutropenią i trombocytopenią,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną.

Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.

4.3.2.2.6 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie, jak i leczenie podtrzymujące w celu ustąpienia objawów klinicznych oraz zapobiegania rozwojowi powikłań.

4.3.2.2.7 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (NDL) związanych z leczeniem należały zaburzenia przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół ręka-stop (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń czynności nerek u osób z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek oraz zakrzepica i (lub) zatorowość.

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 kapecytabiny według układów i narządów.

Tab. 40 Działania niepożądane występujące podczas stosowania kapecytabiny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie grzybicze, zakażenie, ropień zęba
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Niezbyt często	Tłuszczak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, niedokrwistość
	Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) i (lub) wydłużony czas protrombinowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Rzadko/bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (rzadko)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt
	Często	Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łąknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsensowność, depresja
	Niezbyt często	Dezorientacja, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
	Bardzo rzadko	Leukoencefalopatia toksyczna
Zaburzenia oka	Często	Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie śluzówki oka
	Niezbyt często	Zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie

	Rzadko	Zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Dusznica niestabilna, dusznica bolesna, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
	Rzadko	Migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu Torsade de pointes, bradykardia, skurcz naczyń
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowe, niedociśnienie, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części jamy brzusznej, dyspepsja, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Niezbyt często	Niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, zarzucanie (refluks) żołądkowo-przełykowe, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	Niezbyt często	Żółtaczka
	Rzadko	Niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zespół ręka-stopą (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa)**
	Często	Wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci

	Niezbyt często	Pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoni, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku
	Rzadko/ bardzo rzadko	Toczeń rumieniowaty skórny (rzadko), ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów
	Niezbyt często	Obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwawienia z narządów rodnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie, astenia
	Często	Gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywność mięśni, zwiększenie temperatury ciała

** Opierając się na doświadczeniu po wprowadzeniu leku do obrotu, utrzymujący się lub ciężki zespół erytrodyzestazji dłoniowo-podeszwowej, który może w końcu prowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców).

4.3.2.2.8 Kompetencje personelu

Produkt Capecitabine Glenmark powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

4.3.3 Paklitaksel

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

Tab. 41. Charakterystyka komparatorów – paklitaksel.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml; EAN: 05909990874446; Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 16,7 ml; EAN: 05909990874361; Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 25 ml; EAN: 05909990874385; Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml; EAN: 05909990874347; Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml; EAN: 05909990874408;
--	--

	<p>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. po 16,7 ml; EAN: 05909990018390;</p> <p>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 25 ml; EAN: 05909990018406;</p> <p>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. po 5 ml; EAN: 05909990018383;</p> <p>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 50 ml; EAN: 05909990018420;</p> <p>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml; EAN: 05909990840274;</p> <p>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml; EAN: 05909990840267;</p> <p>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml; EAN: 05909990840281;</p> <p>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml; EAN: 05909991037093;</p> <p>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. po 25 ml; EAN: 05909991037086.</p>
Kod ATC	L01CD01
Substancja czynna	Paklitaksel.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
Dawkowanie	Dawki paklitakselu zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy lek zastosowany będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemoterapii skojarzonej.
Droga podania	Infuzja dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki.</p> <p>Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.</p>

Źródło: ChPL Paclitaxel-ebewe

4.3.3.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Paklitaksel jest refundowany w ramach grupy limitowej 1032.0, Paclitaxelum, 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.

4.3.3.2 Zarejestrowane wskazania

Rak jajnika: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Paklitaxel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaxel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.

Paklitaxel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.

W monoterapii, paklitaxel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaxel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaxel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. *Kaposi's sarkoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.

4.3.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Paclitaxel-Ebewe należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych, zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika

Chociaż inne schematy dawkowania są obecnie w trakcie badań, zaleca się stosowanie paklitaxelu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitaxelu:

- dawka 175 mg/m^2 pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie

lub

- dawka 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc.

z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii.

Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka paklitaxelu wynosi 175 mg/m^2 pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia adjuwantowa raka piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku piersi

W leczeniu skojarzonym z doksorubicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksorubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegóły dotyczące trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Herceptin).

Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji co 2 tygodnie.

Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.

Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitakselem.

Dzieci i młodzież

Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na makroglicerolu rycynooleinian.

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła $<1500/\text{mm}^3$ ($<1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

W przypadku mięsaka Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami.

4.3.3.5 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W razie przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może wiązać się z ostrym zatruciem etanolem.

4.3.3.6 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi. Ponieważ populacja osób z mięsakiem Kaposi'ego jest bardzo szczególna, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku.

Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tylko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥ 7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek ($<50\ 000/\text{mm}^3$) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci ($\text{Hb} < 5$ mmol/l) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki $135\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie

częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitakselem. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<1%). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagłe zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitakselem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienie skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

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 poniższej tabeli wymieniono niezależnie od ich nasilenia, działania niepożądane związane z monoterapią paklitakselem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Tab. 42. Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów
	Niezbyt często	Wstrząs septyczny
	Rzadko	Zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie
	Rzadko	Gorączka neutropeniczna
	Bardzo rzadko	Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)
	Niezbyt często	Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze)
	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne
	Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)
	Rzadko	Neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn)
	Bardzo rzadko	Neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane
	Częstość nieznana	Obrzęk płamki, fotopsja, męty ciała szklistego
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Ototoksyczność, utrata słuchu, szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia
	Niezbyt często	Kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego
	Rzadko	Niewydolność serca
	Bardzo rzadko	Migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze

	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył
	Bardzo rzadko	Wstrząs
	Częstość nieznana	Zapalenie żyły; notowano przypadki rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa
	Bardzo rzadko	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych
	Rzadko	Niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwiennie zapalenie jelit, zapalenie trzustki
	Bardzo rzadko	Zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przetyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie
	Często	Przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry
	Rzadko	Świąd, wysypka, rumień
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp)
	Częstość nieznana	Twardzina, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni
	Częstość nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry)
	Rzadko	Ostabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
	Niezbyt często	Znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

4.3.3.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy powinien być rozcieńczany przez przeszkolony personel w warunkach aseptycznych, w miejscu do tego przeznaczonym. Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne.

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 (ang. *progression-free survival*, PFS).

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 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- 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);
- 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).[†]

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*): czas od randomizacji do zgonu;
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*): czas od randomizacji do radiologicznego potwierdzenia progresji (bądź zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 60 dni od randomizacji lub kontroli);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi: odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa lub pełna odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi: czas od momentu udokumentowania całkowitej lub częściowej odpowiedzi do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub do śmierci.

W ramach analizy uwzględniono wszelkie dowody z zakresu oceny jakości życia, w tym szczególnie:

- zmianę pod względem łącznej wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej;
- zmianę pod względem wartości uzyskanej w module przetykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 w stosunku do wartości wyjściowej.

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

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

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.

Wyselekcjonowanym punktom końcowym przypisano wagi wg systemu GRADE (ang. *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system*) oceniającego jakość dowodów i siłę zaleceń w przeglądach systematycznych i ocenach technologii medycznych (HTA). Im wyższa waga w skali 1-9, tym punkt końcowy ma większy wpływ na ocenianą technologię medyczną. Wyniki oceny przedstawia Tab. 43.

Tab. 43 Ocena wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga wg GRADE
[REDACTED]	
Całkowite przeżycie (OS, ang. <i>overall survival</i>)	9 (krytyczna)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	8 (krytyczna)
[REDACTED]	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>)	7 (krytyczna)
Czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. <i>duration of response</i>)	7 (krytyczna)
[REDACTED]	
Zmiana pod względem łącznej wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej	6 (wysoka)
Zmiana pod względem wartości uzyskanej w module przetykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 w stosunku do wartości wyjściowej	6 (wysoka)
[REDACTED]	
Zdarzenia niepożądane	6 (wysoka)

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono 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 określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , a także ocena aspektów ekonomicznych poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną w porównaniu do stosowania chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyny, karboplatyny bądź okaliplatyny) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu.

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

Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli leczeni w ramach pierwszego rzutu z powodu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®).
Komparator (C)	Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna bądź oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu, obejmująca następujące schematy: <ul style="list-style-type: none">• cisplatyna + 5-FU;• paklitaksel + karboplatyna;• oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX);• oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite,• przeżycie wolne od progresji,• odsetek obiektywnych odpowiedzi,• czas trwania odpowiedzi. Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne obejmujące randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

Spis tabel

Tab. 1	Klasyfikacja TNM dla raka przetyku.	11
Tab. 2	Roczna liczba zachorowań na raka przetyku.	15
Tab. 3	Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	15
Tab. 4	Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	16
Tab. 5	Roczna liczba pacjentów z rakiem przetyku we wnioskowanym stadium.	16
Tab. 6	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.	16
Tab. 7	Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10	17
Tab. 8	Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku.	17
Tab. 9	Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.	18
Tab. 10	Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego.	19
Tab. 11	Liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego typu gruczolowego z HER-2 ujemnym.	19
Tab. 12	Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	19
Tab. 13	Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	20
Tab. 14	Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego we wnioskowanym stadium.	20
Tab. 15	Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego.	21
Tab. 16	Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	21
Tab. 17	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	22
Tab. 18	Wskaźniki obciążenia chorobą z powodu raka przetyku - Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ.	22
Tab. 19	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	26
Tab. 20	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	31
Tab. 21	Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	32
Tab. 22	Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem.	35
Tab. 23	Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu.	40
Tab. 24	Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	41
Tab. 25	Koszt preparatów Keytruda [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml.	42
Tab. 26	Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące terapii pembrolizumabem.	43
Tab. 27	Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. ..	47
Tab. 28	Zestawienie potencjalnych komparatorów.	50

Tab. 29 Zestawienie wybranych komparatorów.	51
Tab. 30. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	52
Tab. 31. Charakterystyka komparatorów – cisplatyna.	61
Tab. 32. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cisplatyny.	65
Tab. 33. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.	67
Tab. 34 Działania niepożądane występujące podczas stosowania karboplatyny.	71
Tab. 35. Charakterystyka komparatorów – oksaliplatyna.	73
Tab. 36. Działania niepożądane występujące podczas stosowania oksaliplatyny.	76
Tab. 37. Charakterystyka komparatorów – fluorouracyl.	79
Tab. 38 Działania niepożądane występujące podczas stosowania fluoracylu.	82
Tab. 39. Charakterystyka komparatorów – kapecytabina.	84
Tab. 40 Działania niepożądane występujące podczas stosowania kapecytabiny.	88
Tab. 41. Charakterystyka komparatorów – paklitaksel.	90
Tab. 42. Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu.	96
Tab. 43 Ocena wagi punktów końcowych wg GRADE.	101
Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	103

Bibliografia

- ACS** American Cancer Society, Esophageal Cancer. 2017.
- Arnold 2020** Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MJ, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1564-1571.
- AWMSG 2021** dostęp online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda12/>
- BASiW 2019** dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363>
- Biller 2021** Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):669-685.
- BMJ** dostęp online: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1029>
- CADTH, 2021** dostęp online: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1>
- cancerresearch uk.org** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One>, dostęp: 2021.10.21.
- ChPL 5 Fluorouracil - Ebewe** 5 Fluorouracil-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9034>
- ChPL Capecitabine Glenmark** Capecitabine-Glenmark® Charakterystyka Produktu Leczniczego, dostęp online: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Carboplatin Ebewe** Carboplatin-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027>
- ChPL Cisplatin Teva** Cisplatin Teva® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427>
- ChPL Keytruda®** dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Keytruda®-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Oxaliplatin Accord** Oxaliplatin-Accord® Charakterystyka Produktu Leczniczego, dostęp online: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Paclitaxel-Ebewe** Paclitaxel-Ebewe® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic>
- EMA 2012** 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
- ESMO 2016 (Europa)** Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans, R. Obermannová & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Committee
- ESMO 2018 (Azja)** Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS K. Muro, F. Lordick, T. Tsushima, G. Pentheroudakis, E. Baba, Z. Lu, B. C. Cho, I. M. Nor, M. Ng, L.-T. Chen, K. Kato, J. Li, M.-H. Ryu, W. I. Wan Zamaniah, W.-P. Yong, K.-H. Yeh, T. E. Nakajima, K. Shitara, H. Kawakami, Y. Narita, T. Yoshino, E. Van
- ESMO P** Rak przetyku: poradnik dla pacjentów - informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej - wer. 2012.1

FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
GBD 2017	GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2020 Jun;5(6):582-597. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32246941; PMCID: PMC7232026.
Ghazy 2021	Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, Abbas R, Abbas OA. Metastatic Esophageal Carcinoma: Prognostic Factors and Survival. <i>J Gastrointest Cancer.</i> 2021 Apr 13. doi: 10.1007/s12029-021-00610-4. Epub ahead of print. PMID: 33847917.
JES 2017 (Japonia)	Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society; Yuko Kitagawa, Takashi Uno, Tsuneo Oyama, et. al.
Jim 2017	Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. <i>Cancer.</i> 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/
MayoClinic	dostęp online: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/esophageal-cancer/symptoms-causes/syc-20356084
MP	dostęp online: https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/102098,rak-przelyku
MP L	dostęp online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3 .
NCCN 2021 (Stany Zjednoczone)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 4, 2021 - August 03, 2021
NICE 2018 (Anglia)	Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults, NICE guideline [NG83], Published: 24 January 2018
NICE, 2021	dostęp online: www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations
NIH	dostęp online: https://www.cancer.gov/types/esophageal/patient/esophageal-treatment-pdq ; https://www.cancer.gov/types/esophageal/hp/esophageal-treatment-pdq
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021r. Dostęp online: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych
PTOK 2015 (Polska)	dostęp online: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOk_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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. Dostęp online: http://eli.sejm.gov.pl/eli/DU/2021/74/ogl

- RS 2019 (Irlandia)** Diagnosis, staging and treatment of patients with oesophageal or oesophagogastric junction cancer National Clinical Guideline No. 19, August 2019, Roinn Sláinte, Department of Health.
- SEOM 2016 (Hiszpania)** Martin-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, Alsina M, Galan Guzmán M, Custodio AB, Gómez C, Muñoz FL, Pazo R, Rivera F. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016 Dec;18(12):1179-1186. doi: 10.1007/s12094-016-1577-y. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27900538; PMCID: PMC5138258.
- Siebenhüner 2021** Siebenhüner AR, De Dosso S, Helbling D, Astaras C, Szturz P, Moosmann P, Pederiva S, Winder T, Von Burg P, Borner M. Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and a Future Outlook for Sequential and Personalized Guide: Swiss Expert Statement Article. *Oncol Res Treat.* 2021;44(9):485-494.
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
- Szumilo 2013** Szumilo J. Rak płaskonabłonkowy przełyku. *Polish Journal of Pathology Supplement.* 2013:1-9.
- Testa 2017** Testa U, Castelli G, Pelosi E. Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution. *Medicines (Basel).* 2017;4(3):67. Published 2017 Sep 14. doi:10.3390/medicines4030067
- Uhlenhopp 2020** Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* 2020 Dec;13(6):1010-1021. doi: 10.1007/s12328-020-01237-x. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32965635.
- Ustawa refundacyjna Wytyczne AOTMiT 2016** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. 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].
- Zhang 2013** Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-5606.