



# Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, maj 2022

**Autorzy**

[Redacted]

**Konsultacje**

[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](mailto: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 .....  | 7         |
| <b>1 Cel analizy .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2 Problem zdrowotny .....</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....  | 10        |
| 2.2 Etiologia i patogenezę .....  | 10        |
| 2.3 Rozpoznawanie .....   | 10        |
| 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....  | 14        |
| 2.4.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....  | 14        |
| 2.4.2 Powikłania .....  | 15        |
| 2.4.3 Rokowanie .....   | 15        |
| 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....   | 16        |
| 2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....   | 16        |
| 2.6.1 Ogólne zasady leczenia raków piersi .....   | 16        |
| 2.6.2 Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu trójjujemnego nawrotowego raka piersi .....   | 19        |
| 2.6.3 Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu trójjujemnego przerzutowego raka piersi (przerzuty obecne w chwili rozpoznania) ..... | 19        |
| 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....  | 19        |
| 2.8 Wybór populacji docelowej.....  | 23        |
| <b>3 Interwencja.....</b>   | <b>25</b> |
| 3.1 Charakterystyka interwencji .....   | 25        |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....   | 25        |
| 3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....  | 26        |
| 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....   | 28        |
| 3.1.4 Mechanizm działania .....   | 28        |
| 3.1.5 Przeciwwskazania .....  | 29        |
| 3.1.6 Przedawkowanie .....  | 29        |
| 3.1.7 Działania niepożądane .....   | 29        |
| 3.1.8 Kompetencje personelu .....   | 33        |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce .....  | 33        |
| 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu .....   | 34        |
| 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu .....  | 35        |
| 3.5 Rekomendacje refundacyjne .....   | 35        |
| 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....  | 35        |
| 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....   | 38        |
| <b>4 Technologie opcjonalne.....</b>  | <b>40</b> |

---

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 4.1      | Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania ..... | 40         |
| 4.1.1    | Wybór schematów chemioterapii .....                              | 40         |
| 4.1.2    | Zestawienie potencjalnych komparatorów .....                     | 42         |
| 4.2      | Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....                | 44         |
| 4.3      | Charakterystyka wybranych komparatorów .....                     | 58         |
| 4.3.1    | Gemcytabina .....  | 58         |
| 4.3.2    | Karboplatyna .....   | 64         |
| 4.3.3    | Paklitaksel .....  | 71         |
| 4.3.4    | Docetaksel .....   | 78         |
| 4.3.5    | Kapecytabina .....   | 90         |
| 4.3.6    | Doksorubicyna .....  | 96         |
| 4.3.7    | Cyklofosfamid .....  | 102        |
| <b>5</b> | <b>Efekty zdrowotne .....</b>                                    | <b>110</b> |
| <b>6</b> | <b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>                             | <b>113</b> |
| <b>7</b> | <b>Podsumowanie .....</b>  | <b>114</b> |
|          | <b>Aneks 1. Program lekowy .....</b>                             | <b>116</b> |
|          | <b>Spis tabel .....</b>  | <b>132</b> |
|          | <b>Bibliografia .....</b>  | <b>134</b> |

# Wykaz skrótów i akronimów

|          |  |
|----------|--|
| 5-FU     | 5-fluorouracyl   |
| AKT      | kinaza białkowa AKT  |
| ALK      | kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )                                       |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| ASCO     | <i>American Society of Clinical Oncology</i>   |
| ASCT     | autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> )                     |
| AUC      | pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (ang. <i>area under the curve</i> )                       |
| BAC      | biopsja aspiracyjna cienkoigłowa   |
| BCT      | leczenie z oszczędzeniem piersi (ang. <i>breast conserving therapy</i> )   |
| BIRADS   | system standaryzacji opisów badań diagnostycznych piersi (ang. <i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i> ) |
| BSC      | najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )  |
| CA 15-3  | ang. <i>carcinoma antigen 15-3</i>   |
| Ca 27.29 | ang. <i>cancer antigen 27.29</i>   |
| CAD      | systemy komputerowego wspomaganie wykrywania (ang. <i>computer aided detection</i> )                             |
| CEA      | antigen rakowo-łagodny   |
| CESM     | mammografia ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. <i>contrastenhanced spectral mammography</i> )                    |
| cHL      | klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i> )  |
| CHT      | chemioterapia  |
| CPS      | łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i> )  |
| CRC      | rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i> )  |
| DALY     | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i> )                         |
| DBT      | tomosynteza (ang. <i>digital breast tomosynthesis</i> )  |
| DCIS     | przedinwazyjny przewodowy rak piersi (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> )                                     |
| DCR      | wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )  |
| DFI      | okres wolny od choroby (ang. <i>disease free interval</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> )     |
| DOR      | czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )  |
| DWI      | obrazowanie dyfuzji metodą MR (ang. <i>diffusion weighted imaging</i> )  |
| EC       | rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i> )   |
| EGFR     | receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )                           |
| EMA      | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| ER       | receptor estrogenowy   |
| ESMO     | <i>European Society for Medical Oncology</i>   |
| FDA      | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )                        |
| FISH     | fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> )                    |

|       |  |
|-------|--|
| G-CSF | czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )    |
| Gy    | grej   |
| HE    | badanie standardowe histologiczne  |
| HER2  | receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ) |
| HNSCC | rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i> )                     |
| HT    | hormonoterapia   |
| i.v.  | dożylnie   |
| ICI   | inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego  |
| IHC   | badanie immunohistochemiczne   |
| LCIS  | przedinwazyjny zrazikowy rak piersi (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> )                               |
| MMG   | mammografia  |
| MR    | rezonans magnetyczny   |
| 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   |
| ORR   | odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )                                     |
| OS    | całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )  |
| p.o.  | doustnie   |
| PD-1  | receptor programowanej śmierci komórki 1   |
| 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   |
| PFS   | przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )                                   |
| PgR   | receptor progesteronowy  |
| PI3K  | kinaza 3-fosfatydiloinozytolu  |
| PTOK  | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej   |
| RCC   | rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )   |
| RCT   | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i> )                    |
| RT    | radioterapia   |
| SCC   | rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell cancer</i> )   |
| SLNB  | węzły chłonne piersiowe wewnętrzne   |
| SLND  | biopsja węzła wartowniczego (ang. <i>sentinel lymph node biopsy</i> )                                      |
| TK    | tomografia komputerowa   |
| TKI   | inhibitor kinazy tyrozynowej   |
| TNBC  | potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i> )                                   |
| TPS   | skala proporcji guza (ang. <i>tumour proportion score</i> )  |
| USG   | badanie ultrasonograficzne   |
| YLL   | utracone 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 chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

## Problem zdrowotny

Rak piersi jest to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). TNBC to odmiana raka piersi rokująca najgorzej, w związku z tym znalezienie terapii, która pozwalałaby na wydłużenie życia pacjentów i poprawienie jego jakości pozostaje niezaspokojoną potrzebą medyczną.

## Epidemiologia

Nowotwory piersi są największym problemem onkologicznym w krajach rozwiniętych, są również narastającym problemem w krajach rozwijających się. W krajach rozwiniętych występuje połowa zachorowań, natomiast większość zgonów notuje się w krajach słabiej rozwiniętych (60%). W krajach członkowskich Unii Europejskiej w 2008 roku u ponad 330 tysięcy kobiet zdiagnozowano raka piersi, około 89 tysięcy zmarło z tego powodu. Około 1,33 mln kobiet żyje z diagnozą raka piersi postawioną w ciągu poprzedzających 5 lat. Dane dla społeczeństwa polskiego z 2019 opublikowane w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia wykazują zapadalność na nowotwory sutka na poziomie 48,8/100 tys. oraz chorobowość na poziomie 463,8/100 tys. Wg danych KRN w 2019 roku nowotwory piersi rozpoznano u 19 769 osób (zapadalność na poziomie 51,5/100 tys.). Szacuje się, że około 15-20% nowotworów piersi stanowi potrójnie ujemny rak piersi.

## Metody leczenia

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi choroby nawrotowej oraz przerzutowej, u większości pacjentów jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie pacjentów. Opcją terapeutyczną I. linii jest terapia skojarzona, złożona z paklitakselu albo docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną lub kapecytabiny w przypadku raka nawrotowego lub złożona z doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetakselu albo paklitakselu w przypadku raka przerzutowego. Biorąc pod uwagę datę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualnymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne amerykańskie i europejskie. Aktualne wytyczne ESMO, ASCO i NCCN zalecają stosowanie pembrolizumabu w I. linii leczenia, u pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym raku piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

## Sytuacja refundacyjna

Obecnie pembrolizumab (Keytruda®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r. [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z rakiem piersi leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi analogi pirymidyny, preparaty zawierające platynę, taksany, antymetabolity, antracykliny oraz analogi iperytu azotowego.

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z paklitakselu oraz karboplatyny z gemcytabiną
- (C) komparatory, do których należy:
  - w przypadku raka nawrotowego chemioterapia złożona z:
    - paklitakselu,
    - docetakselu,
    - karboplatyny z gemcytabiną,
    - kapecytabiny;
  - lub
  - w przypadku raka przerzutowego chemioterapia złożona z:
    - doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem,
    - doksorubicyny w monoterapii,
    - docetakselu,
    - paklitakselu;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby;
  - zdarzenia niepożądane;
  - jakość życia
- (S) typ badań, tj.:
  - randomizowane kontrolowane badania kliniczne.

## Słowa kluczowe

pembrolizumab, rak piersi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, analiza problemu decyzyjnego

# 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 leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (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 (HTA, ang. *health technology assessment*);
- 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 PICO(S).



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi jest to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu). [KRN]

Gruczoł piersiowy, zbudowany ze zrazików i przewodów, otoczony jest tkanką tłuszczową i mięśniową oraz włóknistą. Większość nowotworów piersi wywodzi się z przewodów (rak przewodowy), znacznie mniejsza część ze zrazików (rak zrazikowy). Stosunkowo rzadko nowotwory piersi mogą także rozwinąć się z innych tkanek, które wchodzą w skład budowy piersi (np. mięsaki z tkanki mięśniowej). [KRN]

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC - ang. *Triple Negative Breast Cancer*) rozpoznawany jest u 10% do 15% chorych na raka piersi. [Howard 2021, opinia ekspertów] Charakteryzuje się brakiem receptorów hormonalnych ER(-) oraz PgR(-), a także brakiem nadekspresji receptora HER2(-). Obserwuje się, że większość raków z dysfunkcją BRCA1 jest potrójnie negatywnych. Nie istnieje natomiast wyraźna korelacja między wiekiem chorej a zachorowaniem na TNBC. [IZBLEK]

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi płeć, następnie starszy wiek i kolejno: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, menarche we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, zwłaszcza zawierająca skojarzenie estrogenu i gestagenu, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa). [PTOK]

### 2.3 Rozpoznawanie

Zakres badań diagnostycznych u chorych na raka piersi przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1 Badania diagnostyczne wykonywane w raku piersi.

| Typ badań   | Szczegółowe badania   |
|---|---|
| Badanie podmiotowe <sup>1</sup> i przedmiotowe <sup>2</sup> |   |
| Badania laboratoryjne                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• morfologia krwi z rozmazem</li><li>• podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna)</li></ul> |
| Badania obrazowe piersi                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• obustronna MG</li></ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• obustronne USG piersi i węzłów pachowych</li> <li>• w zależności od wskazań mammografia MR<sup>3</sup></li> </ul>   |
| Badania mikroskopowe   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsja cienkoigłowa<sup>4</sup></li> <li>• biopsja gruboigłowa (sposób preferowany)<sup>5</sup></li> <li>• biopsja otwarta</li> <li>• biopsja cienkoigłowa lub gruboigłowa pod kontrolą USG podejrzanych węzłów pachowych</li> </ul>                                 |
| Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami warunkującymi podwyższone ryzyko genetycznego uwarunkowania nowotworu (np. młody wiek) |  |
| W rakach w stopniu III i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie obrazowe klatki piersiowej (RTG lub TK) i jamy brzusznej (USG lub TK)</li> <li>• badanie obrazowe kości<sup>6</sup></li> <li>• badanie PET/TK (jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie)</li> <li>• badanie MR mózgu<sup>7</sup></li> </ul> |

<sup>1</sup>Dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia), przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej miesiączki, ciąży i porodów (daty) oraz danych na temat karmienia piersią, stosowania preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja), innych chorób (współistniejących lub przebytych) oraz danych na temat ich leczenia, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, obecnych dolegliwości

<sup>2</sup>Obejmuje ocenę stanu sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne obu piersi (pozycja tułowa pionowa i pozioma), ocenę wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, ocenę umiejscowienia guza i jego stosunku do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiar guza w 2 wymiarach, ocenę pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów

<sup>3</sup>Pomocna w poszukiwaniu ogniska pierwotnego u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicieli mutacji w genach BRCA i innych genach wysokiego ryzyka

<sup>4</sup>Nie powinna być rutynowo wykorzystywana w diagnostyce guza pierwotnego w piersi, z wyjątkiem bardzo małych zmian. Biopsję wykonuje się pod kontrolą USG lub MG, poza zmianami łatwo dostępnymi palpacyjnie; niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do jej powtórnego wykonania; ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie patomorfologa)

<sup>5</sup>Konieczna w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2

<sup>6</sup>Ogniska podejrzane w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem RTG, TK lub MR

<sup>7</sup>U chorych z objawami sugerującymi zajęcie OUN

MMG - mammografia; USG - badanie ultrasonograficzne; MR - rezonans magnetyczny; TK - tomografia komputerowa; PET - pozytonowa tomografia emisyjna; ER - receptor estrogenowy ; PgR - receptor progesteronowy ; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

Zakres badań diagnostycznych u chorych na raka piersi przedstawiono w Tab. 1. W rutynowej praktyce nie powinno się wykonywać oznaczeń surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych); mogą one odgrywać pomocniczą rolę jedynie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych lub trudnych do oceny. Chorym obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego uwarunkowania nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną. W opisie każdego badania obrazowego piersi (MG, USG i MR) powinna się znaleźć informacja o budowie piersi, a w przypadku rozpoznania zmiany w piersi – określenie jej kategorii w skali BIRADS. W opisie badania MR należy podać informację o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska. [PTOK]

Technikami badań obrazowych wykorzystywanymi w diagnostyce raka piersi są: mammografia (MG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR) oraz pozytonowa emisyjna tomografia (PET). Podstawową metodą diagnostyki obrazowej, która jednocześnie jest również jedyną metodą przesiewową jest MG. Dopelnieniem jej, które jest szczególnie cenne w ocenie piersi o dużej gęstości, typowych dla młodych kobiet jest USG. [PTOK]

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 piersi są nimi węzły pachowe, nadobojczykowe, podobojczykowe i węzły chłonne piersiowe wewnętrzne),
- cecha M - przerzuty odległe.

Tab. 2 przedstawia klasyfikację TNM dla raka piersi. [KRN]

**Tab. 2 Klasyfikacja TNM dla raka piersi.**

| Cecha T                                    |  | Cecha N   | Cecha M  |
|--|--|---|--|
| TX - guz pierwotny nie może być oceniony   |  | NX - nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych   | M0 - brak przerzutów odległych   |
| T0 - brak stwierdzonego guza pierwotnego   |  | N0 - brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych | N0(i-) - nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC   |
|  |  |   | M0(i+) - komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub $\leq 200$ komórek), przy braku innych objawów przerzutów |
|  |  |   | M1 - przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)  |
|  |  |   | N0(i+) - wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub $<200$ komórek  |
| Tis - rak <i>in situ</i>                   |  | N1 - przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych   | N0(mol-) - nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)   |
|  |  |   | N0(mol+) - wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC   |
|  |  |   | N1mi - mikroprzerzuty $>0,2$ mm lub $>200$ komórek w 1-3 węzłach chłonnych   |
| Tis (DCIS) - rak przewodowy <i>in situ</i> |  |   |  |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   |  |   | N1a - przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm)   |
|   | Tis (Paget) - rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)                  |   | N1b - przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)  |
|   |  |   | N1c - N1a + N1b   |
| T1 - guz naciekający ≤20 mm   | T1mi - rak mikronaciekający ≤1 mm  | N2 - przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych   | N2a - przerzuty w 4-9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm)   |
|   | T1a - guz naciekający >1 mm i ≤5 mm  |   | N2b - przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych |
|   | T1b - guz naciekający >5 mm i ≤10 mm   | N3 - przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnętrzne | N3a - przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)              |
|   | T1c - guz naciekający >10 mm i ≤20 mm  |   | N3b - pachowe >3 i piersiowe wewnętrzne   |
| T2 - guz naciekający >20 mm i ≤50 mm  |  | N3c - przerzut w węźle nadobojczykowym  |   |
| T3 - guz naciekający >50 mm   |  |   |   |
| T4 - rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej) | T4a - naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)                         | N3 - przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnętrzne |   |
|   | T4b - owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego |   |   |
|   | T4c - T4a+T4b  |   |   |
|   | T4d - rak zapalny  |   |   |

SLNB - węzły chłonne piersiowe wewnętrzne; HE - badanie standardowe histopatologiczne ; IHC - badanie immunohistochemiczne;

Rozpoznanie TNBC opiera się na ocenie obecności receptorów estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – HER-2. Diagnostyka polega na badaniach immunohistochemicznych (IHC) oraz – w wybranych przypadkach – metodach biologii molekularnej – fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) wykonywanych na materiale pobranym podczas biopsji gruboigłowej.



## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 2.4.1 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne raka piersi zależą od stadium zaawansowania. W stadium początkowym rak piersi przebiega bezobjawowo. Zwykle jest rozpoznawany przypadkowo jako twardy guzek w piersi, wyczuwalny dotykiem. W ostatnich latach dzięki zastosowaniu i rozpowszechnieniu badań obrazowych piersi, raki piersi są rozpoznawane w stadium przedobjawowym. U większości chorych na raka piersi pierwszym objawem jest niebolesny guz zlokalizowany w kwadrancie górnym zewnętrznym (górną boczną część piersi) (ok. 35% przypadków), najrzadziej w dolnym wewnętrznym (dolnej przyśrodkowej części) (około 5% przypadków). Umieszczenie zmiany pierwotnej po stronie lewej jest częstsze. Takie umiejscowienie guzów wynika z rozmieszczenia tkanki gruczołowej w gruczole sutkowym. Wyciek z brodawki budzi niepokój, jeżeli towarzyszy on guzkowi w okolicy zabrodawkowej lub okołobrodawkowej. Inne objawy raka piersi to asymetria sutków, wciągnięcie brodawki, owrzodzenie brodawki lub skóry piersi, guzki dodatkowe w okolicy, ból bez uchwytnych przyczyn, niewielkiego stopnia pogrubienie skóry, obraz skórki pomarańczy (nacieczone więzadła), świąd lub pieczenie brodawki. Rozwijającemu się rakowi towarzyszy w wielu przypadkach powiększenie pachowych węzłów chłonnych po stronie zajętej piersi, a w dalszych etapach powiększenie węzłów szyjno-nadobojczykowych. Objawami tzw. raka zapalnego piersi jest szybko narastający obrzęk skóry, połączony z jej zaczerwienieniem, nadmiernym uciepleniem i jej bolesnością. U 5 do 10% chorych nowotwór rozpoznawany jest w stadium uogólnienia, najczęściej występują przerzuty do płuc, wątroby, kości i mózgu. [KRN]

Konkretne objawy mogą wskazywać na obecność przerzutów - na przykład, guzek lub obrzęk pod pachami, w okolicy mostka lub obojczyka może być objawem przerzutów do węzłów chłonnych. Ból kości lub podatność kości na złamania mogą sugerować przerzuty do kości, natomiast przerzuty do płuc mogą dawać objawy nawracających infekcji w klatce piersiowej, uporczywy kaszel i duszność. [ESMO P]

Przebieg nieleczonej choroby zależy od cech biologicznych raka u danej osoby. Guz może rosnąć zarówno powoli jak i rozwinąć się w ciągu tygodni lub miesięcy prowadząc do destrukcji piersi, owrzodzeń i martwicy. Przy dużym zaawansowaniu choroby pojawiają się przerzuty odległe w innych narządach upośledzając ich funkcje. Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. Mediana przeżyć w nieleczonej chorobie wynosi nieco ponad 2,5 roku od momentu rozpoznania. Oznacza to, że gdy nie jest wdrożone leczenie mniej niż połowa pacjentek przeżywa 3 lata, 5 lat przeżywa 18% a 10 lat tylko 4%.

Zastosowanie leczenia pozwala na pełne wyleczenie u znacznej części pacjentek, gdy choroba nie jest zaawansowana lub znaczne przedłużenie życia w przypadkach zaawansowanych. Obecnie, dzięki leczeniu 5 lat przeżywa 80% pacjentek w stopniu zaawansowania IIIA, przy wyższym stopniu zaawansowania IIIB przeżycia 5 letnie wynoszą około 45%. W przypadku rozsiewu choroby - stopień IV mediana przeżyć wynosi 18-30 miesięcy. [WCO]

TNBC to odmiana raka piersi rokująca najgorzej. Przede wszystkim jest on słabo wykrywalny w badaniu mammograficznym, ma niekorzystny naturalny przebieg, a guz rośnie szybciej niż nowotwory o innym fenotypie. Możliwe jest „nagle” pojawienie się guza niewidocznego w poprzednim badaniu nawet u pacjentek systematycznie wykonujących badania mammograficzne. Trójjęmny rak piersi charakteryzuje się także skłonnością do szybkiego nawrotu - już w trzy lata od rozpoznania - oraz częstymi przerzutami nie do kości, jak inne typy raka piersi, ale do płuc, mózgu i opon mózgowych (występują przerzuty do kości, ale w mniejszym procencie niż w innych podtypach). W przeciwieństwie do raków piersi „dodatnich”, w niewielkim stopniu ma skłonność do przerzutowania drogami chłonnymi, natomiast robi to głównie naczyniami krwionośnymi. [IZBLEK] W związku z agresywnym przebiegiem choroby niezwykle istotne jest leczenie pacjentów terapią, która wydłuży OS i PFS. Ze względu na to, iż często rak ten jest nieresekcyjny opracowanie efektywnego schematu leczenia opartego na chemioterapii oraz immunoterapii jest niezaspokojoną potrzebą medyczną.

## 2.4.2 Powikłania

Zaawansowany rak piersi obejmuje przerzuty, czyli rozprzestrzenianie się nowotworu na inne części ciała. Efekty różnią się w zależności od obszarów ciała, na które rozprzestrzenił się rak, i mogą obejmować problemy, takie jak zakrzepy krwi, zanik mięśni, duszność, drgawki i inne. Większość powikłań można leczyć, a leczenie jest najskuteczniejsze, gdy zaczyna się je wcześniej niż później. W niektórych przypadkach wczesne rozpoznanie komplikacji może zapobiec poważnym problemom, takim jak paraliż, a nawet śmierć.

Rak piersi z przerzutami może powodować pewne powikłania niezależnie od lokalizacji przerzutów. Są nimi m.in. zakrzepy krwi, ból, kacheksja czy depresja. [VW]

## 2.4.3 Rokowanie

Wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory piersi w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 92,8%, natomiast w latach 2003-2005 93,2% kobiet. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentek z nowotworami piersi w ciągu pierwszej dekady XXI. w. nieznacznie wzrosły: z 75,0% w latach 2000-2002 do 77,2% w latach 2003-2005. [KRN2] W przypadku raka potrójnie ujemnego pięcioletnie przeżycie jest mniejsze niż w przypadku raków non-TNBC - odpowiednio 81,28% vs 86,50%. Jeśli weźmiemy pod uwagę przerzutowego TNBC wskaźnik ten wynosi już tylko 10,81% w porównaniu z 33,46% dla innych raków przerzutowych non-TNBC. [HSU 2022]

Na rokowanie w raku piersi wpływa: wyjściowa wielkość guza, typ histologiczny nowotworu, obecność receptorów estrogenowych, HER2, liczba zajętych przez raka węzłów chłonnych, doszczętność zabiegu operacyjnego. [MP]

Wcześniej wykryty rak piersi w stadium przedinwazyjnym (DCIS, LCIS) jest chorobą praktycznie całkowicie do wyleczenia. Także rak inwazyjny (ang. *carcinoma invasivum*) jest chorobą, w której rokowanie może być dobre. Dotyczy to zwłaszcza wcześniej wykrytych nowotworów, gdy nie ma jeszcze przerzutów do węzłów chłonnych. W takich przypadkach przeżycie 5-letnie, będące synonimem wyleczenia, wynosi aż 90%. Ogólnie można powiedzieć, że rak wcześniej wykryty jest wyleczalny. [Onkonet]

W TNBC nawroty choroby są bardzo częste, a brak celowanego leczenia sprawia, że podtyp ten z klinicznego punktu widzenia charakteryzuje wyjątkowo niekorzystne rokowanie.

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane dla społeczeństwa polskiego z 2019 opublikowane w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia wykazują zapadalność na nowotwory sutka na poziomie 48,8/100 tys. oraz chorobowość na poziomie 463,8/100 tys.[MPZ] Wg danych KRN w 2019 roku nowotwory piersi rozpoznano u 19 769 osób (zapadalność na poziomie 51,5/100 tys.).[KRN] Większość diagnozowanych przypadków (19 620 osób) dotyczy kobiet (zapadalność na poziomie 99,01/100 tys.).[KRN] Szacuje się, że około 10-15% nowotworów piersi stanowi potrójnie ujemny rak piersi.[Howard 2021, opinie ekspertów zawarte w BIA]

Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi spełniających kryteria populacji wnioskowanej w przedstawionym programie lekowym oszacowano w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do którego dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2022, opinie ekspertów klinicznych (patrz dokument BIA) oraz dane z badania KEYNOTE-355 dotyczące odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej  $\geq 10$ .

Dane dla społeczeństwa polskiego z 2019 opublikowane w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 Ministerstwa Zdrowia wykazują, iż nowotwory złośliwe sutka były odpowiedzialne za utratę 178 755 DALY (ang. *disability adjusted life-years* - lata życia skorygowane niesprawnością) i 166 094 YLL (ang. *years of life lost* - utracone lata życia).[MPZ]

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

### 2.6.1 Ogólne zasady leczenia raków piersi

#### Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

##### Rak zrazikowy *in situ* (LCIS) i rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Według obecnej klasyfikacji TNM LCIS uznaje się za zmianę łagodną. U chorych z tym rozpoznaniem zaleca się jedynie obserwację.

Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest usunięcie zmiany widocznej w badaniach obrazowych lub wyczuwalnej palpacyjnie, uzupełnione RT, lub amputacja piersi (prosta lub podskórna, z ewentualną jednoczasową rekonstrukcją). W tej grupie rutynowo stosuje się pooperacyjną RT na obszar całej piersi w dawce 40 Gy w 15 frakcjach, co zmniejsza co najmniej o połowę względne ryzyko nawrotu miejscowego.

#### Leczenie chorych w stopniach I i II

##### Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT)

Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT, ang. *breast conserving therapy*) we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja i stanowi preferowane postępowanie. Obejmuje ono usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz RT pooperacyjną. Leczenie z oszczędzeniem piersi należy zaproponować każdej chorej bez przeciwwskazań do zastosowania tej metody.

Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności [raki trójujemne (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) i HER2+].

### Amputacja piersi

Amputacja piersi polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej).

U chorych nieobciążonych wysokim ryzykiem raka przeciwległej piersi, związanym z nosicielstwem dziedzicznych mutacji lub wywiadem rodzinnym, nie ma wskazań do jej amputacji.

### Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

#### Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na wczesnego raka piersi, u których w badaniu klinicznym oraz USG pachy nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. Biopsja węzła wartowniczego umożliwia wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węzle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od ich usunięcia.

#### Limfadenektomia pachowa

Limfadenektomia pachowa wiąże się z ryzykiem nieodwracalnych powikłań czynnościowych i powinno się ją wykonywać wyłącznie u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub w przypadku niezalezienia węzłów wartowniczych. Limfadenektomia obejmuje usunięcie węzłów chłonnych I i II piętra. Usunięcie węzłów chłonnych III piętra jest uzasadnione jedynie w przypadku klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych II lub III piętra pachy.

### Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

Chirurgiczne leczenie odtwórcze (rekonstrukcyjne) jest nieodłączną częścią nowoczesnego postępowania w raku piersi i taką możliwość należy zapewnić każdej chorej. Zabiegi rekonstrukcyjne dotyczą chorych poddanych amputacji, ale także zabiegom oszczędzającym, jeśli ich efekt estetyczny jest niezadowolający.

### Pooperacyjna radioterapia (RT)

U chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna RT znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nawrotu oraz ryzyko zgonu.

U chorych z niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest przyspieszona RT części piersi (ang. *accelerated partial breast irradiation*). U chorych w podeszłym wieku (> 80 lat) bez czynników wysokiego ryzyka nawrotu można zrezygnować z RT po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym.

Kliniczna korzyść z RT po amputacji piersi dotyczy wszystkich chorych z cechą T4 lub N+, niezależnie od liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych.

### Okółooperacyjne leczenie systemowe



Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie resekcyjnych jest podobna.

W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie. Stosuje się je rutynowo w stopniach IIB i III, a także – coraz częściej – również w stopniu zaawansowania IIA (cecha  $\geq$  T2 lub N1), w podtypie trójjemnym i HER2+ i w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala u dużej części chorych wykonać zabieg doszczętny.

### **Hormonoterapia (HT)**

Hormonoterapię stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w  $> 1\%$  komórek. Raki piersi z niską ekspresją ER (1-9%) mają jednak zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz HT także CHT. W uzupełniającej HT stosuje się tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) – anastrozol i letrozol, steroidowy IA – eksemestan, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) – goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę oraz, w wybranych przypadkach, obustronne usunięcie przydatków (kastacja chirurgiczna).

### **Chemioterapie (CHT)**

Do CHT okołoperacyjnej (trwającej 3-6 miesięcy) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trójjemnego lub HER2+ (z wyjątkiem podgrupy o bardzo niskim ryzyku nawrotu i niektórych specjalnych typów raka trójjemnego), a także część chorych na raka luminalnego o fenotypie HR+/HER2-.

W CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się leki alkilujące, antracykliny i taksoidy, najczęściej w schematach wielolekowych. Schematy z użyciem antracyklin (AC i EC) na ogół podaje się w 4 cyklach. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracyklinę i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych.

U chorych na raka trójjemnego i luminalnego B, u których nie uzyskano pCR pod wpływem CHT przedoperacyjnej (ogniska naciekającego raka  $> 1$  cm lub cecha N+), podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny wydłuża OS. Korzyść ta jest największa w rakach trójjemnych, zwłaszcza z cechą pN+.

### **Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)**

Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA-IIIIC. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z RT lub radykalną RT.

### **Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)**

W leczeniu rozlanego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie. Główne cele terapii obejmują wydłużenie życia i poprawę jego jakości. [PTOK]

Ze względu na brak możliwości wykonania interwencji chirurgicznej szczególnie istotne w tych przypadkach są chemioterapia oraz leczenie immunologiczne (np. pembrolizumab), które pozwalają na wydłużenie OS i PFS.

### 2.6.2 Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu trójjemnego nawrotowego raka piersi

W I. linii leczenia trójjemnego nawrotowego raka piersi najczęściej stosowanymi substancjami są paklitaksel albo docetaksel. Powszechnie stosowane są również karboplatyna z gemcytabiną oraz kapecytabina.

W II. linii leczenia pacjenci przyjmują kapecytabinę i winorelbinę.

W III. linii leczenia stosowane są karboplatyna albo cisplatyna oraz winorelbina.

W IV. linii leczenia podstawowymi substancjami są winorelbina i gemcytabina.

### 2.6.3 Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu trójjemnego przerzutowego raka piersi (przerzuty obecne w chwili rozpoznania)

W I. linii leczenia trójjemnego przerzutowego raka piersi najczęściej stosowanymi substancjami są doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii. Powszechnie stosowane są również docetaksel albo paklitaksel.

W II. linii leczenia pacjenci przyjmują przede wszystkim docetaksel albo paklitaksel.

W III. linii leczenia stosowana jest głównie kapecytabina.

W IV. linii leczenia podstawowymi substancjami są karboplatyna albo cisplatyna.

## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.01.2022 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2020 roku [PTOK],
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 roku [NCCN],
- ASCO - *American Society of Clinical Oncology* z 2021 roku [ASCO];
- ESMO - *European Society for Medical Oncology* z 2021 roku [ESMO].

W Tab. 3. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w zidentyfikowanych wytycznych.

Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| PTOK 2020 (Polska)             | W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A). |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
|                                  | <p>U chorych na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).</p> <p>U chorych na raka trójjemnego lub na podłożu mutacji BRCA1/2 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny (II, B).</p> <p>Jakość naukowych dowodów:</p> <p>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C – Wskazania określane indywidualnie</p>   |
| <p><b>ESMO 2021 (Europa)</b></p> | <p>Leczenie potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC)</p> <p>Zasadne jest rozważenie <b>pembrolizumabu</b> + CHT u pacjentów z nowotworem zaawansowanym <i>de novo</i>/przerzutowym lub progresją choroby co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu (neo)adiuwantowej CHT w przypadku guza z ekspresją PD-L1 CPS <math>\geq 10</math> [I, A].</p> <p>Rozsądne wydaje się omówienie opcji leczenia <b>pembrolizumabem</b> pacjentów z nowotworami z wyraźnym dodatnim wynikiem PD-L1, jeśli nie byli oni narażeni na terapię ICI w poprzedniej linii lub nie mają dostępu do badania klinicznego.</p> <p>Zalecenia:</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu</p> <p>W przypadku dodatniego wyniku PD-L1 preferowaną opcją jest CHT w skojarzeniu z ICI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku dodatniej liczby komórek PD-L1, atezolizumab plus nab-paklitaksel, gdzie DFI wynosi <math>\geq 12</math> miesięcy w krajach, w których zatwierdzono wskazanie [II, A].</li> <li>• W przypadku CPS <math>\geq 10</math>, <b>pembrolizumab</b> plus paklitaksel, nab-paklitaksel lub karboplatyna-gemcytabina, gdy DFI wynosi <math>\geq 6</math> miesięcy [I, A].</li> </ul> <p>Progresja po antracyklinach i taksanach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sacituzumab (jeśli jest dostępny) jest preferowaną opcją leczenia po taksanach [I, A].</li> <li>• Po progresji wszystkie zalecenia CHT dla choroby HER2-ujemnej dotyczą również TNBC, takich jak erybulina, kapecytabina i winorelbina.</li> </ul> |



|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak jest danych wspierających terapię antyandrogenową lub inhibitorami PI3K, HER2 lub AKT w zaawansowanym TNBC i dlatego nie można ich zalecać do rutynowego stosowania poza badaniem klinicznym.</li> </ul> <p>Siła dowodów:</p> <p>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><b>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</b></p> | <p>Leczenie trójjumego raka piersi (TNBC)</p> <p>Platyna (dla mutacji TNBC i linii zarodkowej BRCA1/2) - karboplatyna, cisplatyna. (kategoria 2A)</p> <p>Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karboplatyna AUC 6 i.v. w dniu 1. - cyklicznie co 21-28 dni,</li> <li>• Cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1. - cyklicznie co 21 dni.</li> </ul> <p>Sacituzumab govitecan-hziy (dla TNBC)</p> <p>Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg i.v. w dniu 1. i 8. - cyklicznie co 21 dni.</li> <li>•</li> </ul> <p>Leczenie trójjumego raka piersi (TNBC) z ekspresją PD-L1, CPS ≥10 - w przypadku choroby nawracającej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub etapu IV (M1)</p> <p>Preferowana pierwsza linia leczenia</p> <p><b>Pembrolizumab</b> + chemioterapia (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna) (kategoria 1)</p> <p>Preferowany schemat:</p> <p><b>Pembrolizumab</b> + chemioterapia (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. dzień 1. (podawany co 21 dni),</li> <li>• Paklitaksel związany z albuminą 100 mg/m<sup>2</sup> dni 1., 8., 15. (podawany co 28 dni);</li> </ul> <p>LUB</p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paklitaksel 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. dni 1., 8., 15. (podawany co 28 dni);<br/>LUB</li> <li>• <b>Pembrolizumab</b> 200 mg i.v. dzień 1.,</li> <li>• Gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV dni 1. i 8.,</li> <li>• Karboplatyna AUC 2 i.v. dni 1. i 8. (podawana co 21 dni).</li> </ul> <p>Schemat użyteczny w niektórych przypadkach:<br/><b>Pembrolizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg i.v. w dniu 1., co 21 dni do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności;</li> </ul> <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg i.v. w dniu 1., co 6 tygodni do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności lub do 24 miesięcy.</li> </ul> <p>Siła dowodów:<br/>Kategoria 1 - W oparciu o dowody wysokiego szczebla istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.<br/>Kategoria 2A - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.<br/>Kategoria 2B - Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.<br/>Kategoria 3 - Na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieje poważna różnica zdań NCCN, co do tego czy interwencja jest odpowiednia.</p>  |
| <p><b>ASCO 2021 (Stany Zjednoczone)</b></p> | <p>Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z ekspresją ligandu 1 zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1-dodatni) i bez istniejących przeciwwskazań można zaproponować dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (atezolizumab plus nab-paklitaksel lub <b>pembrolizumab</b> plus chemioterapia) jako leczenie pierwszego rzutu (Typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Jakość dowodów:<br/>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.<br/>Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne.<br/>Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.<br/>Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</p> <p>Siła zalecenia:<br/>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</p> |



|  |   |
|--|---|
|  | Słabe - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi skutkami, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znaczna liczba nie. |
|--|---|

p.o. - doustnie; i.v. - dożylnie; CHT - chemioterapia; CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *Combined Positive Score*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; BRCA1/2 - ludzkie geny supresorowe; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *Human epidermal growth factor receptor 2*); PR - receptor progesteronowy; ER - receptor estrogenowy; ICI - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; PI3K - kinaza 3-fosfatydyloinozytolu; AKT - kinaza białkowa AKT; DFI - okres wolny od choroby; TNBC - trójujemny rak piersi; AUC - pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (ang. *area under the curve*)

Podsumowując, zidentyfikowano 4 wytyczne dotyczące postępowania w potrójnie ujemnym raku piersi. Spośród nich tylko 1 wytyczne zostały wydane przez polską organizację - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Mimo, iż pochodzą one z 2020 roku, a więc nie uwzględniają najnowszych terapii, zdecydowano się na włączenie ich do przeglądu, gdyż brak jest aktualniejszych danych.

Ponadto, przeanalizowano wytyczne ogólnoeuropejskie i amerykańskie. 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 miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami. 3 wytyczne wymieniają inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (m.in. pembrolizumab) jako dodatek do chemioterapii.

Pembrolizumab wymieniany był w wytycznych ESMO, ASCO i NCCN jako lek stosowany w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Brak wymienienia ocenianej technologii medycznej w polskich wytycznych związany jest z niedawną datą rejestracji we wnioskowanym wskazaniu (decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Keytruda® w leczeniu raka piersi do obrotu została wydana 16 września 2021 r., natomiast decyzja U.S. Food and Drug Administration (FDA) - 13 listopada 2020 r.).

Warty wzięcia pod uwagę jest fakt, iż pembrolizumab jest pierwszą oferowaną pacjentom z TNBC immunoterapią, która oferuje znaczące wydłużenie OS i PFS.

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz zarejestrowanym wskazaniem dla pembrolizumabu, populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Ze względu na agresywny przebieg choroby i brak możliwości leczenia resekcyjnego znalezienie terapii, która

przedłużałaby życie pacjentów i podnosiła jego jakość stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Oszacowanie liczebności przedstawiono w rozdziale dotyczącym epidemiologii (2.5).

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Keytruda® w leczeniu raka piersi do obrotu została wydana 19 października 2021 r.

Keytruda® w leczeniu raka piersi został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 26 lipca 2021 r. FDA przyznała przyspieszoną zgodę na pembrolizumab w tym wskazaniu w listopadzie 2020 r.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Keytruda® (pembrolizumab). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (dostęp on-line maj 2022). W Tab. 4 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda®].

**Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml - 1 fiolka 4 ml - EAN: 05901549325126   |
| <b>Kod ATC</b>   | L01XC18  |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | pembrolizumab  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami   |
| <b>Dawkowanie</b>  | 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut   |
| <b>Droga podania</b>   | podanie dożylne  |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | 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. 5 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.



**Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

|   |   |
|---|---|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | Pierwszego pozwolenie: 17 lipca 2015 r.<br>Ostatnie zmianu: 20 maja 2022 r.<br>Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska.   |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | 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 |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | Nie   |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | 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 (TPS, ang. *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 (cHL, ang. *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 (ASCT, ang. *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 (CPS, ang. *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

#### Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (HNSCC, ang. *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  $\geq 1$ .

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 (RCC, ang. *renal cell carcinoma*)

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

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

#### Rak jelita grubego (CRC, ang. *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 (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*).

#### Rak przetyku

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego 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  $\geq 10$ .

#### **Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, ang. *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 u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

#### Rak endometrium (EC, ang. *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.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Keytruda® muszą otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym Keytruda®.

### **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 lenwatinibu (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)).

### 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. 6 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. 6. 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  |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |  |   |   |
| Bardzo często                              | niedokrwistość   | niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia  | niedokrwistość  |
| Często                                     | trombocytopenia, neutropenia, limfopenia   | gorączka neutropeniczna, limfopenia   | neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia  |
| Niezbyt często                             | leukopenia, eozynofilia  | eozynofilia   | eozynofilia   |
| Rzadko                                     | immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytopenia, hemofagocytarna   |   |   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |  |   |   |
| Często                                     | reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>  | reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>   | reakcja związana z infuzją dożylną <sup>a</sup>   |
| Niezbyt często                             | sarkoidoza   |   |   |
| Częstość nieznana                          | odrzucenie przeszczepionego narządu łitego   |   |   |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |  |   |   |
| Bardzo często                              | niedoczynność tarczycy <sup>b</sup>  | niedoczynność tarczycy  | niedoczynność tarczycy  |
| Często                                     | nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy <sup>c</sup>  | nadczynność tarczycy <sup>d</sup>   | zapalenie tarczycy <sup>e</sup> , nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup> |
| Niezbyt często                             | niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup> , zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup>  | zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup> , niedoczynność kory nadnerczy <sup>e</sup> , zapalenie tarczycy <sup>c</sup> | zapalenie przysadki mózgowej <sup>f</sup>   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |  |   |   |
| Bardzo często                              | zmniejszenie łaknienia   | hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia  | zmniejszenie łaknienia  |
| Często                                     | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia   | hipokalcemia, hiponatremia  | hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia  |
| Niezbyt często                             | cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>   | cukrzyca typu 1   | cukrzyca typu 1 <sup>g</sup>  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |  |   |   |
| Bardzo często                              |  | bezsenna  |   |
| Często                                     | bezsenna   |   | bezsenna  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |  |   |   |
| Bardzo często                              | ból głowy  | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, ból głowy   | ból głowy, zaburzenia smaku   |
| Często                                     | zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku   | zaburzenia smaku, letarg  | zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa  |
| Niezbyt często                             | epilepsja  | epilepsja   | zespół miasteniczny <sup>k</sup> , zapalenie mózgu <sup>b</sup>                                   |
| Rzadko                                     | zapalenie mózgu <sup>h</sup> , zespół Guillain-Barré <sup>i</sup> , zapalenie rdzenia kręgowego <sup>j</sup> , zespół miasteniczny <sup>k</sup> , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) <sup>l</sup> | zespół Guillain-Barré <sup>i</sup> , zapalenie mózgu  |   |
| <b>Zaburzenia oka</b>                      |  |   |   |
| Często                                     | suchość oczu   | suchość oczu  | suchość oczu  |
| Niezbyt często                             | zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>   |   | zapalenie błony naczyniowej oka <sup>m</sup>  |
| Rzadko                                     | zespół Vogta-Koyanagi-Harady   | zapalenie błony naczyniowej oka   | zespół Vogta-Koyanagi-Harady  |
| <b>Zaburzenia serca</b>                    |  |   |   |
| Często                                     | zaburzenia rytmu serca <sup>n</sup> (w tym migotanie przedsionków)   | zaburzenia rytmu serca <sup>n</sup> (w tym migotanie przedsionków)  | zaburzenia rytmu serca <sup>n</sup> (w tym migotanie przedsionków)                                |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Niezbyt często  | zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia  | zapalenie mięśnia sercowego <sup>n</sup> , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia             | zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |   |  |  |
| Bardzo często   |   |  | nadciśnienie tętnicze  |
| Często  | nadciśnienie tętnicze   | nadciśnienie tętnicze  |  |
| Niezbyt często  |   | zapalenie naczyń <sup>o</sup>  | zapalenie naczyń <sup>o</sup>  |
| Rzadko  | zapalenie naczyń  |  |  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |  |  |
| Bardzo często   | duszność, kaszel  | duszność, kaszel   | duszność, kaszel   |
| Często  | zapalenie płuc <sup>p</sup>   | zapalenie płuc <sup>p</sup>  | zapalenie płuc <sup>p</sup>  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |  |  |
| Bardzo często   | biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia  | nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha <sup>q</sup> , zaparcia                               | biegunka, ból brzucha <sup>q</sup> , nudności, wymioty, zaparcia   |
| Często  | zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej  | zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka              | zapalenie jelita grubego <sup>r</sup> , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, zapalenie trzustki <sup>s</sup> |
| Niezbyt często  | zapalenie trzustki <sup>s</sup> , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>  | zapalenie trzustki <sup>s</sup> , owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>                | owrzodzenie przewodu pokarmowego <sup>t</sup>  |
| Rzadko  | perforacja jelita cienkiego   |  | perforacja jelita cienkiego  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |   |  |  |
| Często  |   | zapalenie wątroby <sup>u</sup>   | zapalenie wątroby <sup>u</sup>   |
| Niezbyt często  | zapalenie wątroby <sup>u</sup>  |  |  |
| Rzadko  | stwardniające zapalenie dróg żółciowych   | stwardniające zapalenie dróg żółciowych  |  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |   |  |  |
| Bardzo często   | wysypka <sup>v</sup> , świąd <sup>w</sup>   | wysypka <sup>v</sup> , łysienie, świąd <sup>w</sup>  | wysypka <sup>v</sup> , świąd <sup>w</sup>  |
| Często  | ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo <sup>y</sup> , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna | ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , suchość skóry, rumień, zapalenie skóry,                  | ciężkie reakcje skórne <sup>x</sup> , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, rumień    |
| Niezbyt często  | łuszczycza, rogowacenie liszajowate <sup>z</sup> , grudki, zmiana koloru włosów   | łuszczycza, bielactwo <sup>y</sup> , wyprysk, wysypka trądzikopodobna, rogowacenie liszajowate | zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate <sup>z</sup> , grudki, łuszczycza, bielactwo <sup>y</sup> , wyprysk  |
| Rzadko  | martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty  | zmiana koloru włosów, rumień guzowaty, grudki  | martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |   |  |  |
| Bardzo często   | bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów   | bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów  | bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>aa</sup> , ból stawów, bóle kończyn, zapalenie mięśni <sup>bb</sup>                |
| Często  | bóle kończyn, zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , zapalenie stawów <sup>cc</sup>   | zapalenie mięśni <sup>bb</sup> , bóle kończyn, zapalenie stawów <sup>cc</sup>                  | zapalenie stawów <sup>cc</sup>   |
| Niezbyt często  | zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>  | zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>   | zapalenie pochewki ścięgna <sup>dd</sup>   |
| Rzadko  | zespół Sjögrena   | zespół Sjögrena  | zespół Sjögrena  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |   |  |  |
| Często  |   | ostre uszkodzenie nerek  | zapalenie nerek <sup>ee</sup>  |
| Niezbyt często  | zapalenie nerek <sup>ee</sup>   | zapalenie nerek <sup>ee</sup>  |  |
| Rzadko  | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego   |  | niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |   |  |  |
| Bardzo często   | zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>ff</sup> , gorączka   | zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>ff</sup> , gorączka  | zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk <sup>ff</sup>   |



| Często                       | objawy grypopodobne, dreszcze   | objawy grypopodobne, dreszcze   | objawy grypopodobne, dreszcze  |
|------------------------------|---|---|--|
| <b>Badania diagnostyczne</b> |   |   |  |
| <b>Bardzo często</b>         |   | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |
| <b>Często</b>                | 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  |
| <b>Niezbyt często</b>        | zwiększenie aktywności amylazy  | zwiększenie aktywności amylazy  |  |

\* Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 6 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 bradykardii i tachykardii.

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 rzekomooanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną i zespół uwalniania cytokin)
- b. niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)
- c. zapalenie tarczycy ((autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy i ostre zapalenie tarczycy)
- 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, niezakaźne 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 naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- n. zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- o. zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- p. zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym)
- 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, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- 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 ((uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ .: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycopodobne 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 kręczy 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 ścięgien, 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 oczodotu)

### 3.1.8 Kompetencje personelu

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

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 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. 7. Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu.**

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

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku, produkt leczniczy Keytruda® w leczeniu raka piersi 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.



|            |            |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

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

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu o leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

### 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: 06.04.2022 r.

**Tab. 9. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem.**

| Dokumenty<br>Nr i data wydania                                    | Wskazanie   | Uchwała/Stanowisko/<br>Opinia<br>Rady Konsultacyjnej/<br>Przejrzystości | Rekomendacja<br>Prezesa Agencji |
|---|---|---|---------------------------------|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku | program lekowy „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” | pozytywna   | pozytywna                       |

| Dokumenty<br>Nr i data wydania  | Wskazanie   | Uchwała/Stnowisko/<br>Opinia<br>Rady Konsultacyjnej/<br>Przejrzystości | Rekomendacja<br>Prezesa Agencji |
|---|---|--|---------------------------------|
| Rekomendacja Prezesa<br>nr 77/2021 z dnia 21 czerwca<br>2021 r.   |   |  |                                 |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 14/2021 z dnia 18 stycznia<br>2021 roku<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 8/2021 z dnia 18 stycznia<br>2021 r.           | mięsak wątroby (ICD-10: C49) - w skojarzeniu<br>z lekiem Halaven (erybulina)  | negatywna  | negatywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 318/2020 z dnia<br>23 listopada 2020 roku<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 159/2020 z dnia<br>27 listopada 2020 r       | rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan<br>po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii<br>zawierającej pochodne platyny   | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 312/2020 z dnia<br>16 listopada roku<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 154/2020 z dnia<br>20 listopada 2020 r            | oporny, nawrotowy chłoniak z dużych<br>komórek B (ICD-10: C83)  | negatywna  | negatywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 299/2020 z dnia<br>9 listopada 2020 roku<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 150/2020 z dnia<br>10 listopada 2020 r.       | rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) -<br>przerzuty do wątroby   | negatywna  | negatywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 279/2020 z dnia<br>19 października 2020 roku<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 136/2020 z dnia<br>19 października 2020 r | rak trzustki (ICD-10: C25.9)  | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 251/2020 z dnia<br>8 września 2020r.<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 123/2020 z dnia<br>28 września 2020r.             | rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)<br>(RDTL)   | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 157/2020 z dnia<br>29 czerwca 2020r.<br>Opinia Prezesa nr 77/2020<br>z dnia 3 lipca 2020r.                           | gruczolowy rak płuca (ICD10: C34) u osób<br>dorosłych, u których nie występuje mutacja<br>genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK<br>w skojarzeniu z pemetreksedem<br>i chemioterapią opartą na pochodnych platyny<br>w I linii leczenia (RDTL) | negatywna  | negatywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 140/2020 z dnia<br>15 czerwca 2020r.<br>Opinia Prezesa nr 64/2020<br>z dnia 18 czerwca 2020r.                        | pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia<br>z komórek B (ICD-10: C85.7) (RDTL)  | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości<br>nr 124/2020 z dnia<br>25 maja 2020r.<br>Opinia Prezesa nr 56/2020<br>z dnia 25 maja 2020r.                              | rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34)<br>w III i kolejnej linii leczenia (RDTL)   | pozytywna  | pozytywna                       |

| Dokumenty<br>Nr i data wydania  | Wskazanie  | Uchwała/Stnowisko/<br>Opinia<br>Rady Konsultacyjnej/<br>Przejrzystości | Rekomendacja<br>Prezesa Agencji |
|---|--|--|---------------------------------|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia 2020r.<br>Opinia Prezesa nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020r.          | wielogniskowy mięsak naczyńniowy kości (ICD-10: C41) (RDTL)  | negatywna  | negatywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020r.<br>Opinia Prezesa nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020r.            | rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) (RDTL)  | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019r.<br>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.<br>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.<br>Opinia Prezesa nr 91/2019 z dnia 23 października 2019r. | glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) (RDTL)  | pozytywna  | pozytywna                       |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019r.<br>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.<br>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.<br>Opinia Prezesa nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017r.        | rozszkana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) (RDTL)  | pozytywna  | pozytywna                       |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017r.<br>Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017r.   | niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10:C34)   | negatywna  | negatywna                       |



| Dokumenty<br>Nr i data wydania   | Wskazanie                                      | Uchwała/Stnowisko/<br>Opinia<br>Rady Konsultacyjnej/<br>Przejrzystości | Rekomendacja<br>Prezesa Agencji |
|--|--|--|---------------------------------|
| Stanowisko Rady<br>Przejrzystości nr 3/2016<br>z dnia 7 stycznia 2017r.<br>Rekomendacja Prezesa<br>nr 2/2016 z dnia<br>7 stycznia 2016r. | czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43) | pozytywna warunkowo  | pozytywna<br>warunkowo          |

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu stosowanego w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 11.01.2022 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację, dotyczącą stosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię na temat pembrolizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu. Obowiązuje ona na rok, lecz po tym czasie istnieje możliwość jej przedłużenia. Oceny brytyjskiej organizacji NICE oraz niemieckiej organizacji G-BA są w fazie przygotowań, a szacowany czas wydania tych rekomendacji został określony na odpowiednio - 29.06.2022 i 05.2022.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 10. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.**

| Organizacja, rok | Opinia    | Komentarz   |
|------------------|-----------|---|
| NICE, 2021       | -         | Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: 29.06.2022.                                   |
| AWMSG, 2021      | -         | Wykluczone ze względu na brak oceny NICE.   |
| HAS, 2021        | pozytywna | Pozytywna decyzja jest ważna rok od daty ogłoszenia z możliwością przedłużenia (wydano: 04.11.2021) |
| G-BA, 2021       | -         | Ocena w fazie przygotowań. Szacowana data publikacji: początek 05.2022.                             |

## 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 paklitakselu, docetakselu lub karboplatynie z gemcytabiną w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej uwzględniono wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

#### 4.1.1 Wybór schematów chemioterapii

Zgodnie z zapisami niniejszego dokumentu oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) jest chemioterapia.

W niniejszej analizie w celu odwzorowania praktyki klinicznej w Polsce, wybór schematów chemioterapii oparto na opiniach ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w I. linii leczenia obejmuje:

- paklitaksel,
- docetaksel,
- doksorubicynę  $\pm$  cyklofosfamid,



- karboplatynę + gemcytabinę,
- cisplatynę,
- karboplatynę,
- kapecytabinę,
- winorelbinę,
- doksorubicynę,
- paklitaksel + karboplatynę.

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej uwzględniono wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

Według ekspertów postępowanie kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym rakiem piersi różni się od postępowania w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Na podstawie definicji schematów leczenia przez ekspertów klinicznych z wyszczególnieniem typów nowotworów (przerzutowy/nawrotowy TNBC) oraz rozkładu populacji związanego z występowaniem danego typu nowotworu zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet [BIA Keytruda 2022] oszacowano udział poszczególnych schematów chemioterapii (patrz Tab. 11). Następnie schematy przeliczono na udział poszczególnych substancji (patrz Tab. 12). Udziały uwzględnione w analizie obliczone są na podstawie wartości średnich z danych od ekspertów klinicznych.

**Tab. 11. Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia zdefiniowane przez ekspertów klinicznych.**

| Schematy stosowane w I. linii leczenia | Odsetek pacjentów (Ekspert I) | Odsetek pacjentów (Ekspert II) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 12. Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia w rozbiściu na poszczególną substancję zdefiniowane przez ekspertów klinicznych.

| Schematy stosowane w I. linii leczenia | Odsetek pacjentów (Ekspert I) | Odsetek pacjentów (Ekspert II) | Odsetek pacjentów (średnia danych od Ekspertów) | Odsetek pacjentów (na podstawie badania KEYNOTE-355) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---|--|
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]                    | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                      | [REDACTED]   |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 13. Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia zgrupowane według kategorii uwzględnionych w modelu.

| Schematy stosowane w I. linii leczenia | Odsetek pacjentów |
|--|-------------------|
| [REDACTED]                             | [REDACTED]        |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]        |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]        |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]        |
| [REDACTED]                             | [REDACTED]        |

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzonej przez NICE dla populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ) za wystarczające uznano uwzględnienie taksanów (docetaksel, paklitaksel) jako technologii opcjonalnych [NICE 2022].

#### 4.1.2 Zestawienie potencjalnych komparatorów

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami, 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 w przypadku raka nawrotowego jest terapia skojarzona, złożona z paklitakselu albo docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną lub kapecytabiny. Gdy rozważany jest rak przerzutowy w I linii leczenia stosowane są doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetaxel albo paklitaxel. Aktualnymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne amerykańskie i europejskie. Aktualne wytyczne ESMO, ASCO i NCCN zalecają stosowanie w I linii leczenia obok chemioterapii także pembrolizumab, u pacjentów, u których CPS dla ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

Biorąc pod uwagę rekomendacje refundacyjne w Polsce, pembrolizumab nie był dotychczas opiniowany we wnioskowanym wskazaniu, jednak analizując 20 rekomendacji wydanych w pozostałych wskazaniach 12 z nich było pozytywnych, a 1 - pozytywnych warunkowo (szczegóły w Tab. 9). W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendację francuskiej agencji HAS, o charakterze pozytywnym - obowiązuje ona na rok, lecz po tym czasie istnieje możliwość jej przedłużenia oraz rekomendacje brytyjskiej organizacji NICE oraz niemieckiej organizacji G-BA będące w fazie przygotowania oceny.

Podsumowując, zgodnie ze stwierdzeniami odnalezionymi w zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, zapisami zaproponowanego programu lekowego oraz opinią eksperta przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) powinien być:

- w przypadku raka nawrotowego schemat złożony z paklitakselu albo docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną lub kapecytabiny;
- w przypadku raka przerzutowego schemat złożony z doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetakselu albo paklitakselu.

Zarówno paklitaxel [załącznik C.47], docetaxel [załącznik C.19], gemcytabina [załącznik C.28], karboplatyna [załącznik C.6], kapecytabina [załączniki C.5.a, C.5.b, C.5.c], doksorubicyna [załączniki C.20, C.21.a, C.21.b, C.22] i cyklofosfamid [załącznik C.13] 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 piersi [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. 14 Zestawienie potencjalnych komparatorów.**

| Rodzaj TNBC | Wariant analizy | Komparator  | Uzasadnienie wnioskodawcy   |
|-------------|-----------------|---|---|
| Nawrotowy   | Oryginalny      | Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitakselu,</li> <li>• docetakselu,</li> <li>• karboplatyny z gemcytabiną,</li> <li>• kapecytabiny.</li> </ul>                                  | Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wymienione przez eksperta w ankiecie oraz porównywane z wnioskowaną technologią w badaniu KEYNOTE-355 |
| Przerzutowy | Oryginalny      | Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem,</li> <li>• doksorubicyny w monoterapii,</li> <li>• docetakselu,</li> <li>• paklitakselu.</li> </ul> | Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wymienione przez eksperta w ankiecie oraz porównywane z wnioskowaną technologią w badaniu KEYNOTE-355 |

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z rakiem piersi nawrotowym leczeni są refundowanymi preparatami obejmującymi paklitaksel albo docetaksel, karboplatynę z gemcytabiną lub kapecytabinę. U pacjentów z rakiem przerzutowym stosowane są doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetaksel albo paklitaksel. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej uwzględniono wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

**Tab. 15 Zestawienie wybranych komparatorów.**

| Rodzaj TNBC | Wariant analizy | Komparator   | Uzasadnienie wnioskodawcy  |
|-------------|-----------------|--|--|
| Nawrotowy   | Oryginalny      | Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitakselu,</li> <li>• docetakselu,</li> <li>• karboplatyny z gemcytabiną,</li> <li>• kapecytabiny.</li> </ul> | Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wymienione przez eksperta w ankiecie oraz porównywane z wnioskowaną technologią w badaniu KEYNOTE-355 i refundowane w Polsce |
| Przerzutowy | Oryginalny      | Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem,</li> <li>• doksorubicyny w monoterapii,</li> </ul>                 | Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wymienione przez eksperta w ankiecie oraz porównywane z wnioskowaną technologią w badaniu KEYNOTE-355 i refundowane w Polsce |



| Rodzaj TNBC | Wariant analizy | Komparator  | Uzasadnienie wnioskodawcy |
|-------------|-----------------|---|---------------------------|
|             |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetakselu,</li> <li>• paklitakselu.</li> </ul> |                           |

### **Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych**

Paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, karboplatyna, kapecytabina, doksorubicyna i cyklofosfamid 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. 16. 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 | 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 |
|--------------------|--|----------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| <b>Gemcytabina</b> |  |                      |   |                                |                             |                      |                     |                     |                              |  |                    |                                    |
| Gemcitabinum       | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml      | 05909990976089                                | 2022-01-01                     | 3 lata                      | 1020.0, Gemcitabinum | 81,00               | 85,05               | 85,05                        | C.28.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Gemcitabinum       | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml      | 05909990976096                                | 2019-07-01                     | 3 lata                      | 1020.0, Gemcitabinum | 118,80              | 124,74              | 124,74                       | C.28.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Gemcitabinum       | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml       | 05909990976072                                | 2022-01-01                     | 3 lata                      | 1020.0, Gemcitabinum | 17,82               | 18,71               | 18,71                        | C.28.  | bezpłatny          | 0                                  |
| Gemcitabinum       | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml      | 05909990976102                                | 2022-01-01                     | 3 lata                      | 1020.0, Gemcitabinum | 162,00              | 170,10              | 170,10                       | C.28.  | bezpłatny          | 0                                  |

|                     |  |                   |                |            |        |                       |        |        |        |       |           |   |
|---------------------|--|-------------------|----------------|------------|--------|-----------------------|--------|--------|--------|-------|-----------|---|
| Gemcitabinu m       | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml     | 1 fiol. po 25 ml  | 05909990871032 | 2022-01-01 | 3 lata | 1020.0, Gemcitabinum  | 102,60 | 107,73 | 107,73 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinu m       | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml     | 1 fiol. po 5 ml   | 05909990870998 | 2022-01-01 | 3 lata | 1020.0, Gemcitabinum  | 27,00  | 28,35  | 28,35  | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinu m       | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml     | 1 fiol. po 50 ml  | 05909990871049 | 2022-01-01 | 3 lata | 1020.0, Gemcitabinum  | 205,20 | 215,46 | 215,46 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| <b>Karboplatyna</b> |  |                   |                |            |        |                       |        |        |        |       |           |   |
| Carboplatinu m      | 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 |
| Carboplatinu m      | 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 |
| Carboplatinu m      | 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 |

|                |   |                  |                |            |        |                       |        |        |        |      |           |   |
|----------------|---|------------------|----------------|------------|--------|-----------------------|--------|--------|--------|------|-----------|---|
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05909990450022 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 45,90  | 48,20  | 48,20  | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinu m | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml | 05909990450039 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 139,32 | 146,29 | 146,29 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinu m | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml | 05909990662753 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 186,84 | 196,18 | 196,18 | C.6. | bezpłatny | 0 |



|                |  |                 |                |            |        |                       |        |        |        |      |           |   |
|----------------|--|-----------------|----------------|------------|--------|-----------------------|--------|--------|--------|------|-----------|---|
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml  | 05909990776726 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 12,74  | 13,38  | 13,38  | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinu m | 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 |
| Carboplatinu m | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml                         | 1 fiol.po 15 ml | 05909990477425 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 41,90  | 44,00  | 44,00  | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinu m | Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml                         | 1 fiol.po 45 ml | 05909990477432 | 2022-01-01 | 3 lata | 1005.0, Carboplatinum | 102,06 | 107,16 | 107,16 | 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 |
| <b>Paklitaxel</b> |   |                   |                |            |        |                       |        |        |        |       |           |   |
| 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 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum  | 67,39  | 70,76  | 70,76  | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum      | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml  | 1 fiol.po 5 ml    | 05909990874347 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum  | 25,38  | 26,65  | 26,65  | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum      | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml  | 1 fiol.po 50 ml   | 05909990874408 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum  | 135,00 | 141,75 | 141,75 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum      | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml | 05909990018390 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum  | 108,00 | 113,40 | 113,40 | C.47. | bezpłatny | 0 |

|              |  |                   |                |            |        |                      |        |        |        |       |           |   |
|--------------|--|-------------------|----------------|------------|--------|----------------------|--------|--------|--------|-------|-----------|---|
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol.po 25 ml   | 05909990018406 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 145,80 | 153,09 | 153,09 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol.po 5 ml    | 05909990018383 | 2022-01-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 32,40  | 34,02  | 34,02  | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml    | 1 fiol.po 50 ml   | 05909990018420 | 2022-01-01 | 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 |
| 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 |
| <b>Docetaksel</b> |  |                  |                |            |        |                      |        |        |        |       |           |   |
| Docetaxelum       | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol.po 16 ml  | 05909990850280 | 2019-07-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum  | 432,00 | 453,60 | 453,60 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum       | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol.po 2 ml   | 05909990777006 | 2019-07-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum  | 54,00  | 56,70  | 56,70  | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum       | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol.po 8 ml   | 05909990777020 | 2019-07-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum  | 216,00 | 226,80 | 226,80 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum       | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml   | 1 fiol.po 1 ml   | 05909990994557 | 2020-03-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum  | 32,40  | 34,02  | 34,02  | C.19. | bezpłatny | 0 |



|                     |  |                |                |   |        |                       |        |        |        |                                       |           |   |
|---------------------|--|----------------|----------------|---|--------|-----------------------|--------|--------|--------|---------------------------------------|-----------|---|
| Docetaxelum         | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml | 05909990994564 | 2020-03-01                                | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum   | 129,60 | 136,08 | 136,08 | C. 19.                                | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum         | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 8 ml | 05909990994601 | 2020-03-01                                | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum   | 259,20 | 272,16 | 272,16 | C. 19.                                | bezpłatny | 0 |
| <b>Kapecytabina</b> |  |                |                |   |        |                       |        |        |        |                                       |           |   |
| Capecitabinum       | Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg                                   | 60 szt.        | 05055565707531 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 74,52  | 78,25  | 67,19  | <1>C. 5. a.; <2>C. 5. b.; <3>C. 5. c. | bezpłatny | 0 |
| Capecitabinum       | Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg                                   | 60 szt.        | 05055565709153 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 149,04 | 156,49 | 134,38 | <1>C. 5. a.; <2>C. 5. b.; <3>C. 5. c. | bezpłatny | 0 |
| Capecitabinum       | Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg                                   | 120 szt.       | 05055565707548 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 432,00 | 453,60 | 447,93 | <1>C. 5. a.; <2>C. 5. b.; <3>C. 5. c. | bezpłatny | 0 |

|                             |   |                 |                |   |        |                       |        |        |        |                                 |           |   |
|-----------------------------|---|-----------------|----------------|---|--------|-----------------------|--------|--------|--------|---------------------------------|-----------|---|
| Capecitabinum               | Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg        | 60 szt.         | 05909991004736 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 63,99  | 67,19  | 67,19  | <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c. | bezpłatny | 0 |
| Capecitabinum               | Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg        | 120 szt.        | 05909991004699 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 426,60 | 447,93 | 447,93 | <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c. | bezpłatny | 0 |
| Capecitabinum               | Ecansya, tabl. powł., 150 mg                      | 60 szt.         | 05909991011079 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 86,40  | 90,72  | 67,19  | <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c. | bezpłatny | 0 |
| Capecitabinum               | Ecansya, tabl. powł., 500 mg                      | 120 szt.        | 05909991011239 | <1>2022-03-01/<2>2020-09-01/<3>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 576,00 | 604,80 | 447,93 | <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>2022-01-01 | 3 lata | 1006.0, Capecitabinum | 585,36 | 614,63 | 447,93 | <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c. | bezpłatny | 0 |
| <b>Doksorubicyna</b>        |   |                 |                |   |        |                       |        |        |        |                                 |           |   |
| Doxorubicini hydrochloridum | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990471027 | 2022-01-01                                | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 36,72  | 38,56  | 38,56  | C.20.                           | bezpłatny | 0 |

|                             |  |                  |                |            |        |                       |        |        |        |       |           |   |
|-----------------------------|--|------------------|----------------|------------|--------|-----------------------|--------|--------|--------|-------|-----------|---|
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg     | 1 fiol.po 5 ml   | 05909990429011 | 2019-07-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 8,64   | 9,07   | 9,07   | C.20. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg    | 1 fiol.po 50 ml  | 05909990614837 | 2019-07-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 82,08  | 86,18  | 86,18  | C.20. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg    | 1 fiol.po 100 ml | 05909990614844 | 2019-07-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 164,16 | 172,37 | 172,37 | C.20. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg     | 1 fiol.po 25 ml  | 05909990429028 | 2019-07-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 41,04  | 43,09  | 43,09  | C.20. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml   | 05909990851386 | 2022-03-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 6,70   | 7,04   | 7,04   | C.20. | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicini hydrochloridum | Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml  | 05909991141882 | 2021-11-01 | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum | 61,56  | 64,64  | 64,64  | C.20. | bezpłatny | 0 |

|                      |   |   |                |                               |        |  |         |         |         |                        |           |   |
|----------------------|---|---|----------------|-------------------------------|--------|--|---------|---------|---------|------------------------|-----------|---|
| Doxorubicinum        | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml   | 1 fiol. po 5 ml                                       | 05909990471010 | 2019-07-01                    | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum                          | 10,93   | 11,48   | 11,48   | C.20.                  | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum        | Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml                                       | 1 fiol. po 10 ml                                      | 05909990983018 | 2022-03-01                    | 3 lata | 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum    | 1462,86 | 1536,00 | 1536,00 | C.22.                  | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum        | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml   | 1 fiol. a 25 ml                                       | 05909990851393 | 2021-03-01                    | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum                          | 30,24   | 31,75   | 31,75   | C.20.                  | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum        | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml   | 1 fiol. po 100 ml                                     | 05909990851409 | 2019-07-01                    | 3 lata | 1014.1, Doxorubicinum                          | 120,96  | 127,01  | 127,01  | C.20.                  | bezpłatny | 0 |
| Doxorubicinum        | Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg | 2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) | 05909990213559 | <1>2019-07-01 / <2>2021-01-01 | 3 lata | 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | 3580,20 | 3759,21 | 3759,21 | <1>C.21.a.; <2>C.21.b. | bezpłatny | 0 |
| <b>Cyklofosfamid</b> |   |   |                |                               |        |  |         |         |         |                        |           |   |

|                   |   |                               |                |            |        |                                |       |       |       |        |           |   |
|-------------------|---|-------------------------------|----------------|------------|--------|--------------------------------|-------|-------|-------|--------|-----------|---|
| Cyclophosphamidum | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg | 1 fiol.                       | 05909990241019 | 2022-01-01 | 3 lata | 1010.1, Cyclophosphamidum inj. | 54,96 | 57,71 | 57,71 | C. 13. | bezpłatny | 0 |
| Cyclophosphamidum | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg  | 1 fiol.                       | 05909990240913 | 2022-01-01 | 3 lata | 1010.1, Cyclophosphamidum inj. | 14,58 | 15,31 | 11,54 | C. 13. | bezpłatny | 0 |
| Cyclophosphamidum | Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg                                   | 50 szt. (5 blist. po 10 szt.) | 05909990240814 | 2022-01-01 | 3 lata | 1010.2, Cyclophosphamidum p.o. | 72,52 | 76,15 | 76,15 | C. 13. | bezpłatny | 0 |



## 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

### 4.3.1 Gemcytabina

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

Tab. 17. Charakterystyka komparatorów – gemcytabina.

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, EAN: 05909990976089;<br>Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, EAN: 05909990976096;<br>Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, EAN: 05909990976072;<br>Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, EAN: 05909990976102;<br>Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, EAN: 05909990871032;<br>Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, EAN: 05909990870998;<br>Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, EAN: 05909990871049. |
| <b>Kod ATC</b>   | L01BC05  |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Gemcytabina (Gemcitabinum)   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami   |
| <b>Dawkowanie</b>  | W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu ( $175 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny ( $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu.<br>W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż $1500 \text{ komórek} \times 10^6 / \text{l}$ .                        |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna  |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p> | <p>Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).</p> <p>Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p> |
|---|--|

Źródło: ChPL Gemcitabine - Accord

#### 4.3.1.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Gemcytabina jest refundowana w ramach grupy limitowej 1020.0, Gemcitabinum, 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 Zarejestrowane wskazania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej antracykliny i (lub) w przypadku

przeciwwskazań do ich stosowania. Poprzednia chemioterapia powinna obejmować leczenie antracyklinami, chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane.

### **4.3.1.3 Dawkowanie i sposób podania**

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

#### Zalecane dawkowanie

##### **Rak pęcherza moczowego**

###### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8., i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### **Rak trzustki**

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania.

##### **Niedrobnokomórkowy rak płuca**

###### *Monoterapia*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

###### *Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75-100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano raz na 3 tygodnie.

##### **Rak piersi**

###### *Terapia skojarzona*

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zalecane jest podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) we wlewie dożylnym trwającym około 3 godziny w 1. dniu, a następnie podanie gemcytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez

pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentki powinna wynosić nie mniej niż  $1500 \text{ komórek} \times 10^6/\text{l}$ .

## **Rak jajnika**

### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatyną wynosi  $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc., w 30- minutowym wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatynę, aż do uzyskania wartości pola pod krzywą AUC równej  $4 \text{ mg}/\text{ml} \times \text{min}$ . W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

### Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

### **4.3.1.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

### **4.3.1.5 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Karmienie piersią.



### 4.3.1.6 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m<sup>2</sup> pc., podawane dożylnie w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

### 4.3.1.7 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub ALAT) i alkalicznej fosfatazy zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwimocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc), alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem u 10% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

#### 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 ( $< 1/10\ 000$ );

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

**Tab. 18. Działania niepożądane występujące podczas stosowania gemcytabiny.**

| Klasyfikacja układów i narządów    | Częstość   |
|------------------------------------|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3. = 19,3%; stopnia 4. = 6%)</li></ul> <p>Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopenia</li><li>• Niedokrwistość</li></ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gorączka neutropeniczna</li></ul> <p>Bardzo rzadko</p> |



|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytoza</li> <li>• Mikroangiopatia zakrzepowa</li> </ul>  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             | <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcja anafilaktyczna</li> </ul>   |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia</li> </ul> <p>Częstość nieznaną</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posocznica</li> </ul>   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak łaknienia</li> </ul>  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból głowy</li> <li>• Bezsenna</li> <li>• Senność</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii</li> </ul>   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zawał mięśnia sercowego</li> </ul>   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół przeziąkania włóścików</li> </ul>  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dusznosc - zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaszel</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej nosa</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Śródmiąższowe zapalenie płuc</li> <li>• Skurcz oskrzeli - zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego</li> </ul> |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymioty</li> <li>• Nudności</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biegunka</li> <li>• Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej</li> <li>• Zaparcie</li> </ul>  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie stężenia bilirubiny</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysypka alergiczna często z towarzyszącym swędzeniem</li> <li>• Łysienie</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Swędzenie</li> <li>• Potliwość</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Owrzodzenie</li> <li>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>• Złuszczenie naskórka</li> </ul> <p>Bardzo rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie reakcje skórne, w tym łuszczenie skóry i wysypka pęcherzowa</li> </ul> <p>Częstość nieznana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzekome zapalenie tkanki łącznej</li> </ul>         |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból pleców</li> <li>• Ból mięśni</li> </ul>   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwiomocz</li> <li>• Łagodny białkomocz</li> </ul>   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | <p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy grypopodobne - najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.</li> <li>• Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka</li> <li>• Osłabienie</li> <li>• Dreszcze</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne</li> </ul> |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         | Toksyczność radioterapii   |

#### 4.3.1.8 Kompetencje personelu

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

#### 4.3.2 Karboplatyna

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

**Tab. 19. Charakterystyka komparatorów – karboplatyna.**

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | <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> |
| <b>Kod ATC</b>   | L01XA02   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Karboplatyna (Carboplatinum)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm <sup>3</sup> .   |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna   |

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

Źródło: ChPL Carboplatin - Ebewe

#### 4.3.2.1 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.

#### 4.3.2.2 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.

#### 4.3.2.3 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/m<sup>2</sup> 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<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>.

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/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> pc. iv.      |
| 16-40 ml/min                        | 200 mg/m <sup>2</sup> pc. iv.      |

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

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

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

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

| <b>Dawka (mg) = docelowe AUC (mg/ml x min) x (GFR ml/min + 25)</b> |                                |                                      |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| <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/m<sup>2</sup>.

#### 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).

#### **4.3.2.4 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”.

#### **4.3.2.5 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.

#### **4.3.2.6 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.

#### **4.3.2.7 Działania niepożądane**

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

##### **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

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

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

**Tab. 20 Działania niepożądane występujące podczas stosowania karboplatyny.**

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Częstość          | Działanie niepożądane  |
|--|-------------------|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Częstość nieznana | Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Często            | Zakażenia*   |
|  | Częstość nieznana | Zapalenie płuc   |
| 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, zespół rozpadu guza  |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Często            | Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku |
|  | Częstość nieznana | Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii                                   |
| 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   |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Często            | Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Bardzo często     | Wymioty, nudności, ból brzucha   |
|   | Często            | Biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych  |
|   | Częstość nieznana | Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Często            | Łysienie, zaburzenia skóry   |
|   | Częstość nieznana | Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Często            | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              | Często            | Zaburzenia układu moczowo-płciowego  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | Często            | Oslabienie   |
|   | Częstość nieznana | Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>  | 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   |

\*Prowadzące do zgonu u mniej niż 1% pacjentów. Prowadzące do zgonu zdarzenia sercowonaczyniowe obejmują łącznie niewydolność serca, zator i udar naczyniowy mózgu.

#### 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 sercowonaczyniowych (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.

### 4.3.2.8 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.

### 4.3.3 Paklitaxel

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

**Tab. 21. Charakterystyka komparatorów – paklitaxel.**

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990874361;<br>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990874385;<br>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990874347;<br>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990874408;<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990018390;<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990018406;<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990018383;<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990018420;<br>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990840274;<br>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990840267;<br>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909990840281;<br>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909991037093;<br>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, EAN: 05909991037086; |
| <b>Kod ATC</b>   | L01CD01  |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Paklitaxel (Paclitaxelum)  |



|  |   |
|--|---|
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>                            | Schemat dawkowania zależy od wskazania, patrz 4.3.3.3.  |
| <b>Droga podania</b>                         | infuzja dożylna   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b> | 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. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy. |

Źródło: ChPL Paclitaxel - Ebewe

#### 4.3.3.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Paklitaksel jest refundowana 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.

Paklitaksel 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 paklitaksel 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.

Paklitaksel 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, paklitaksel 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:** Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, ang. *non-*



*small cell lung carcinoma*) 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 (KS, ang. *Kaposi's sarkoma*) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne. Ograniczona ilość danych potwierdza skuteczność produktu leczniczego w tym wskazaniu.

### 4.3.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H<sub>2</sub>, np.:

| Lek                              | Dawka                              | Czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe    |
|----------------------------------|------------------------------------|---|
| Deksametazon                     | 20 mg doustnie* lub dożylnie       | Doustnie: około 12 i 6 godzin<br>lub dożylnie: 30 do 60 minut |
| Difenhydramina**                 | 50 mg dożylnie                     | 30 do 60 minut  |
| Cymetydyna <u>lub</u> ranitydyna | 300 mg dożylnie lub 50 mg dożylnie | 30 do 60 minut  |

\* 8 do 20 mg u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego

\*\* lub równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorofeniramina

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 paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

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

lub

- dawka 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii.

#### Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

#### Chemioterapia adjuwantowa raka piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> 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 dokсорubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu dokсорubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

### **Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi**

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

### **Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS**

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> 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 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany). Kod ATC: L01CD01

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. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

#### 4.3.3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną (makroglicerolu rycynooleinian, etanol bezwodny), 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.

#### 4.3.3.6 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.

#### 4.3.3.7 Działania niepożądane

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.

##### 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 paklitakselu według układów i narządów.

**Tab. 22. Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu.**

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość  |
|-------------------------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | <i>Bardzo często</i> : zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów<br><i>Niezbyt często</i> : wstrząs septyczny<br><i>Rzadko*</i> : zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | <i>Bardzo często</i> : zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie<br><i>Rzadko*</i> : gorączka neutropeniczna<br><i>Bardzo rzadko*</i> : ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny  |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | <i>Bardzo często</i> : łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)<br><i>Niezbyt często</i> : 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)<br><i>Rzadko*</i> : reakcje anafilaktyczne<br><i>Bardzo rzadko*</i> : wstrząs anafilaktyczny |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <i>Bardzo rzadko*</i> : jadłowstręt<br><i>Częstość nieznana</i> : zespół rozpadu guza*  |
| Zaburzenia psychiczne               | <i>Bardzo rzadko*</i> : splątanie   |
| Zaburzenia układu nerwowego         | <i>Bardzo często</i> : neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)***<br><i>Rzadko*</i> : neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn)<br><i>Bardzo rzadko*</i> : neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja   |
| Zaburzenia oka                      | <i>Bardzo rzadko*</i> : zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane<br><i>Częstość nieznana</i> : obrzęk płamki*, fotopsja*, męty ciała szklanego*  |
| Zaburzenia ucha i błędnika          | <i>Bardzo rzadko*</i> : ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego  |
| Zaburzenia serca                    | <i>Często</i> : bradykardia   |



|   |  |
|---|--|
|   | <p><i>Niezbyt często:</i> kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego</p> <p><i>Rzadko:</i> niewydolność serca</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa</p>  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | <p><i>Bardzo często:</i> niedociśnienie tętnicze</p> <p><i>Niezbyt często:</i> nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> wstrząs</p> <p><i>Częstość nieznana:</i> zapalenie żyły*; notowano przypadki rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>), często w związku z posocznica lub niewydolnością wielonarządową</p>   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | <p><i>Rzadko*:</i> duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> kaszel</p>  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | <p><i>Bardzo często:</i> nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych</p> <p><i>Rzadko*:</i> niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przetyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy</p>  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | <p><i>Bardzo rzadko*:</i> martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów)</p>  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | <p><i>Bardzo często:</i> łysienie**</p> <p><i>Często:</i> przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry</p> <p><i>Rzadko*:</i> świąd, wysypka, rumień</p> <p><i>Bardzo rzadko*:</i> 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)</p> <p><i>Częstość nieznana:</i> twardzina*, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwy*</p> |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | <p><i>Bardzo często:</i> ból stawów, ból mięśni</p> <p><i>Częstość nieznana:</i> toczeń rumieniowaty układowy</p>  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | <p><i>Często:</i> 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)</p> <p><i>Rzadko*:</i> osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie</p>  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>  | <p><i>Często:</i> znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej</p> <p><i>Niezbyt często:</i> znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny</p> <p><i>Rzadko*:</i> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p>  |

\*\* Łysienie. Łysienie o nagłym początku notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów (≥50%).

\*\*\* Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksemem.



DIC - rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*); AspAT - aminotransferaza asparaginianowa

### 4.3.3.8 Kompetencje personelu

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Produkt leczniczy powinien być rozcieńczany przez przeszkolony personel w warunkach aseptycznych, w miejscu do tego przeznaczonym. Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne. Należy unikać kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowym.

### 4.3.4 Docetaksel

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

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – docetaksel.

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, EAN: 05909990850280;<br>Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, EAN: 05909990777006;<br>Docetaksel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, EAN: 05909990777020;<br>Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; EAN: 05909990994557;<br>Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; EAN: 05909990994564;<br>Docetaksel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; EAN: 05909990994601; |
| <b>Kod ATC</b>   | L01CD02   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Docetaksel (Docetaxelum)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Schemat dawkowania zależy od wskazania, patrz 4.3.4.3.  |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.<br>Wykazano <i>in vitro</i> , że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy   |

Źródło: ChPL Docetaksel - Ebewe

#### **4.3.4.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania**

Docetaksel jest refundowana w ramach grupy limitowej 1013.0, Docetaxelum, 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.

#### **4.3.4.2 Zarejestrowane wskazania**

##### **Rak piersi**

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dla leczenia wczesnego raka piersi.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel-Ebewe w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.

##### **Niedrobnokomórkowy rak płuc**

Docetaxel-Ebewe jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.

##### **Rak gruczołu krokowego**

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

## **Gruzołakorak żołądka**

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

## **Rak głowy i szyi**

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

### **4.3.4.3 Dawkowanie i sposób podania**

#### Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, jeśli nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego glikokortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając na 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W celu zmniejszenia ryzyka objawów toksyczności hematologicznej można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecany schemat premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.

Docetaxel podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie.

#### Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC).

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami zalecana dawka docetakselu w monoterapii wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. W leczeniu pierwszego rzutu docetaxel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.).

Zalecana dawka docetakselu w połączeniu z trastuzumabem wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie, przy czym trastuzumab podawany jest co tydzień. W badaniu głównym pierwsza infuzja docetakselu była podawana następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu infuzji trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, po czym następuje 1 tydzień przerwy.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii produktami platyny zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w monoterapii wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę.

#### Gruczolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., w godzinnej infuzji. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji trwającej od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). Następnie przez 5 dni podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci ciągłej infuzji trwającej 24 godziny. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu infuzji cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację lekami przeciwwymiotnymi i muszą być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy.

#### Rak głowy i szyi

Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne, jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie przed i po podaniu cisplatyny. Można profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 w ramieniu docetakselu otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

W leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji trwającej 1 godzinę, a następnie przez 1 godzinę podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie przez pięć dni podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłej infuzji, w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (guz nienadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji trwającej 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji trwającej od 30 minut do 3 godzin. Następnie od 1. do 4. doby podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłej infuzji, w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

#### 4.3.4.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany. Kod ATC: L01CD02.

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

#### 4.3.4.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas cytrynowy bezwodny, makrogol 300, polisorbat 80, etanol 96%).

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów  $<1500$  komórek/ $\text{mm}^3$ , oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy pacjentów.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem.

#### 4.3.4.6 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania. Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania docetakselu. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku przedawkowania docetakselu należy jak najszybciej podać pacjentowi G-CSF. W razie konieczności należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

#### 4.3.4.7 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).



Reakcje niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*): stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4, oraz wg terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych docetakselu według układów i narządów.

**Tab. 24. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii.**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                      | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane   | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|--|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zakażenia (G3/4: 5,7%; w tym posocznica i zapalenie płuc, prowadzące do zgonu w 1,7% przypadków)                   | Zakażenia związane z neutropenią G4 (G3/4: 4,6%)   |                                      |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Neutropenia (G4: 76,4%); Niedokrwistość (G3/4: 8,9%); Gorączka neutropeniczna                                      | Małoptykowość (G4: 0,2%)   |                                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Nadwrażliwość (G3/4: 5,3%)   |  |                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Jadłowstręt  |  |                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 4,1%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 4%); Zaburzenia smaku (ciężkie: 0,07%) |  |                                      |
| Zaburzenia serca   |  | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)  | Niewydolność serca                   |
| Zaburzenia naczyniowe  |  | Niedociśnienie tętnicze; Nadciśnienie tętnicze; Krwotok  |                                      |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność (ciężka: 2,7%)  |  |                                      |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 5,3%); Biegunka (G3/4: 4%); Nudności (G3/4: 4%); Wymioty (G3/4: 3%)                   | Zaparcie (ciężkie: 0,2%); Ból brzucha (ciężki: 1%); Krwawienie z przewodu pokarmowego (ciężkie: 0,3%)  | Zapalenie przetyku (ciężkie: 0,4%)   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Łysienie; Odczyny skórne (G3/4: 5,9%); Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 2,6%)                                   |  |                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle mięśni (ciężkie: 1,4%)  | Bóle stawów  |                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Zatrzymanie płynów (ciężkie: 6,5%); Astenia (ciężka: 11,2%); Ból   | Reakcje w miejscu podania infuzji; Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego (ciężki: 0,4%)  |                                      |
| Badania diagnostyczne  |  | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<5%); G3/4 Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<4%); G3/4 Zwiększenie aktywności AspAT (<3%); G3/4 Zwiększenie aktywności AlAT (<2%) |                                      |

**Tab. 25 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuco trzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii.**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA         | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane                     |
|---|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Zakażenia (G3/4: 5%)   |  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Neutropenia (G4: 54,2%); Niedokrwistość (G3/4: 10,8%); Małopłytkowość (G4: 1,7%)                       | Gorączka neutropeniczna                          |
| Zaburzenia układu immunologicznego                |  | Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | Jadłowstręt  |  |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)  | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)         |
| Zaburzenia serca                                  |  | Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków) |
| Zaburzenia naczyniowe                             |  | Niedociśnienie tętnicze                          |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności (G3/4: 3,3%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); Wymioty (G3/4: 0,8%); Biegunka (G3/4: 1,7%) | Zaparcie   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Łysienie; Odczyny skórne (G3/4: 0,8%)  | Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)        |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  | Bóle mięśni                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%); Ból                            |  |
| Badania diagnostyczne                             |  | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%)       |

**Tab. 26 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z dokсорubicyną**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane   | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze        | Zakażenia (G3/4: 7,8%)   |  |                                      |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego        | Neutropenia (G4: 91,7%); Niedokrwistość (G3/4: 9,4%); Gorączka neutropeniczna; Małopłytkowość (G4: 0,8%)     |  |                                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego        |  | Nadwrażliwość (G3/4: 1,2%)   |                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania       |  | Jadłowstręt  |                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego               | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 0,4%)  | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0,4%)                             |                                      |
| Zaburzenia serca                          |  | Niewydolność serca; Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków) |                                      |
| Zaburzenia naczyniowe                     |  |  | Niedociśnienie                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                | Nudności (G3/4: 5%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 7,8%); Biegunka (G3/4: 6,2%); Wymioty (G3/4: 5%); Zaparcie |  |                                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej      | Łysienie; Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,4%); Odczyny skórne (bez ciężkich przypadków)                |  |                                      |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |   | Bóle mięśni   |   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia (ciężka: 8,1%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 1,2%); Ból | Reakcja w miejscu podania infuzji   |   |
| Badania diagnostyczne                             |   | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2,5%); G3/4 Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (<2,5%) | G3/4 Zwiększenie aktywności AspAT (<1%); G3/4 Zwiększenie aktywności ALAT (<1%) |

**Tab. 27 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatiną**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA         | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane   | Niezbyt częste działania niepożądane   |
|---|--|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Zakażenia (G3/4: 5,7%)   |  |  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Neutropenia (G4: 51,5%); Niedokrwistość (G3/4: 6,9%); Małopłytkowość (G4: 0,5%)                      | Gorączka neutropeniczna  |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%)   |  |  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               | Jadłowstręt  |  |  |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%)                      |  |  |
| Zaburzenia serca                                  |  | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%)  | Niewydolność serca   |
| Zaburzenia naczyniowe                             |  | Niedociśnienie (G3/4: 0,7%)  |  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności (G3/4: 9,6%); Wymioty (G3/4: 7,6%); Biegunka (G3/4: 6,4%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%) | Zaparcie   |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Łysienie; Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%); Odczyny skórne (G3/4: 0,2%)                     |  |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (ciężkie: 0,5%)  |  |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Oslabienie (ciężkie: 9,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); Gorączka (G3/4: 1,2%)                | Reakcje w miejscu podania infuzji; Ból   |  |
| Badania diagnostyczne                             |  | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%); G3/4 Zwiększenie aktywności ALAT (1,3%) | G3/4 Zwiększenie aktywności AspAT (0,5%); G3/4 Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%) |

**Tab. 28 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|-------------------------------------|------------------------------|
|---|-------------------------------------|------------------------------|



|  |  |                    |
|--|--|--------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Neutropenia (G3/4: 32%); Gorączka neutropeniczna (w tym neutropenia związana z gorączką i stosowaniem antybiotyków) lub neutropenia z posocznicą |                    |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Jadłowstręt  |                    |
| Zaburzenia psychiczne  | Bezsenność   |                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Parestezje; Ból głowy; Zaburzenia smaku; Niedoczulica  |                    |
| Zaburzenia oka   | Nasilenie łzawienia; Zapalenie spojówek  |                    |
| Zaburzenia serca   |  | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe  | Obrzęk chłonny   |                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa; Ból gardła i krtani; Zapalenie nosogardzieli; Duszność; Kaszel; Wodnisty wyciek z nosa  |                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności; Biegunka; Wymioty; Zaparcie; Zapalenie jamy ustnej; Niestrawność; Ból brzucha  |                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Łysienie; Rumień; Wysypka; Zmiany w obrębie paznokci   |                    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle mięśni; Bóle stawów, Bóle kończyn, Bóle kości, Bóle pleców  |                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Astenia; Obrzęki obwodowe; Gorączka; Zmęczenie; Zapalenie błon śluzowych; Ból; Objawy grypopodobne; Bóle w klatce piersiowej; Dreszcze           | Letarg             |
| Badania diagnostyczne  | Zwiększenie masy ciała   |                    |

**Tab. 29 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z kapecytabiną**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                      | Bardzo częste działania niepożądane   | Częste działania niepożądane  |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             |   | Grzybica jamy ustnej (G3/4: <1%)  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Neutropenia (G3/4: 63%); Niedokrwistość (G3/4: 10%)   | Trombocytopenia (G3/4: 3%)  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Jadłowstręt (G3/4: 1%); Zmniejszenie apetytu  | Odwodnienie (G3/4: 2%);   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zaburzenia smaku (G3/4: <1%); Parestezje (G3/4: <1%)  | Zawroty głowy; Ból głowy (G3/4: <1%); Neuropatia obwodowa   |
| Zaburzenia oka   | Zwiększone łzawienie  |   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból gardła i krtani (G3/4: 2%)  | Duszność (G3/4: 1%); Kaszel (G3/4: <1%); Krwawienie z nosa (G3/4: <1%)  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 18%); Biegunka (G3/4: 14%); Nudności (G3/4: 6%); Wymioty (G3/4: 4%); Zaparcie (G3/4: 1%); Ból brzucha (G3/4: 2%); Niestrawność | Ból nadbrzusza; Suchość w jamie ustnej  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Zespół dłoniowo-podeszwowy (G3/4: 24%); Łysienie (G3/4: 6%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 2%)   | Zapalenie skóry; Wysypka rumieniowata (G3/4: < 1%); Odbarwienie paznokci; Oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska (G3/4: 1%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle mięśni (G3/4: 2%); Bóle stawów (G3/4: 1%)  | Ból kończyny (G3/4: < 1%); Ból pleców (G3/4: 1%);   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Astenia (G3/4: 3%); Gorączka (G3/4: 1%); Zmęczenie/osłabienie (G3/4: 5%); Obrzęk obwodowy (G3/4: 1%);   | Letarg; Ból   |
| Badania diagnostyczne  |   | Zmniejszenie masy ciała; G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (9%)  |

**Tab. 30 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami**

**otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                      | Bardzo częste działania niepożądane   | Częste działania niepożądane   |
|--|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zakażenie (G3/4: 3,3%)  |  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Neutropenia (G3/4: 32%); Niedokrwistość (G3/4: 4,9%)  | Trombocytopenia (G3/4: 0,6%); Gorączka neutropeniczna                  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |   | Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)  |  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%); Zaburzenia smaku (G3/4: 0%)  | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)                                 |
| Zaburzenia oka   |   | Zwiększone łzawienie (G3/4: 0,6%)                                      |
| Zaburzenia serca   |   | Oslabienie czynności lewej komory serca (G3/4: 0,3%)                   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |   | Krwawienie z nosa (G3/4: 0%); Dusznosc (G3/4: 0,6%); Kaszel (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności (G3/4: 2,4%); Biegunka (G3/4: 1,2%); Zapalenie jamy ustnej/zapalenie gardła (G3/4: 0,9%); Wymioty (G3/4: 1,2%) |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Lysienie; Zmiany w obrębie paznokci (bez ciężkich przypadków)   | Wysypka ze złuszczeniem się (G3/4: 0,3%)                               |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |   | Bóle stawów (G3/4: 0,3%); Bóle mięśni (G3/4: 0,3%)                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Zmęczenie (G3/4: 3,9%); Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,6%)  |  |

**Tab. 31 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805), otrzymujących leczenie uzupełniające docetakselem 75 mg/m<sup>2</sup> w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem - łączne dane**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                      | Bardzo częste działania niepożądane   | Częste działania niepożądane                        | Niezbyt częste działania niepożądane                                 |
|--|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zakażenie (G3/4: 2,4%); Zakażenie z neutropenią (G3/4: 2,6%)  |   |  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Niedokrwistość (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Małopłytkowość (G3/4: 1,6%); Gorączka neutropeniczna (G3/4: ND) |   |  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |   | Nadwrażliwość (G3/4: 0,6%)                          |  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Jadłowstręt (G3/4: 1,5%)  |   |  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zaburzenia smaku (G3/4: 0,6%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,1%)  | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 0%)              | Omdlenie (G3/4: 0%); Neurotoksyczność (G3/4: 0%); Senność (G3/4: 0%) |
| Zaburzenia oka   | Zapalenie spojówek (G3/4: 0,1%)   | Nasilone łzawienie (G3/4: <0,1%);                   |  |
| Zaburzenia serca   |   | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,2%);                |  |
| Zaburzenia naczyniowe  | Uderzenia gorąca (G3/4: 0,5%)   | Niedociśnienie (G3/4: 0%); Zapalenie żył (G3/4: 0%) | Obrzęk limfatyczny (G3/4: 0%)  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |   | Kaszel (G3/4: 0%)                                   |  |



|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności (G3/4: 5%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 6%); Wymioty (G3/4: 4,2%); Biegunka (G3/4: 3,4%); Zaparcie (G3/4: 0,5%) | Ból brzucha (G3/4: 0,4%)                                     |  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Łysienie (utrzymujące się u <3%); Zaburzenia skóry (G3/4: 0,6%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,4%)                   |  |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (G3/4: 0,7%); Bóle stawów (G3/4: 0,2%)  |  |  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Brak miesiączki (G3/4: ND)  |  |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia (G3/4: 10%); Gorączka (G3/4: ND); Obrzęk obwodowy (G3/4: 0,2%)  |  |  |
| Badania diagnostyczne                             |   | Zwiększenie (G3/4: 0%); Zmniejszenie masy ciała (G3/4: 0,2%) |  |

**Tab. 32 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA   | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane  |
|---|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze          | Zakażenia z neutropenią; Zakażenia (G3/4: 11,7%)   |   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego          | Niedokrwistość (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocytopenia (G3/4: 8,8%); Gorączka neutropeniczna |   |
| Zaburzenia układu immunologicznego          | Nadwrażliwość (G3/4: 1,7%)   |   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania         | Jadłowstręt (G3/4: 11,7%)  |   |
| Zaburzenia układu nerwowego                 | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 8,7%)  | Zawroty głowy (G3/4: 2,3%); Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 1,3%)  |
| Zaburzenia oka                              |  | Zwiększenie łzawienia (G3/4: 0%)  |
| Zaburzenia ucha i błędnika                  |  | Upośledzenie słuchu (G3/4: 0%)  |
| Zaburzenia serca                            |  | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 1,0%)   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | Biegunka (G3/4: 19,7%); Nudności (G3/4: 16%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 23,7%); Wymioty (G3/4: 14,3%)       | Zaparcie (G3/4: 1,0%); Ból żołądka i jelit (G3/4: 1,0%); Zapalenie przetyku/dysfagia/bolesne przetykanie (G3/4: 0,7%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Łysienie (G3/4: 4,0%)  | Wysypka ze świądem (G3/4: 0,7%); Zmiany w obrębie paznokci (G3/4: 0,7%); Złuszczenie się skóry (G3/4: 0%)             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Letarg (G3/4: 19,0%); Gorączka (G3/4: 2,3%); Zatrzymanie płynów (ciężkie/zagrażające życiu: 1%)                |   |

**Tab. 33 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane             | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|---|------------------------------|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze        | Zakażenie (G3/4: 6,3%); Zakażenie z neutropenią |                              |                                      |

|  |  |   |                                     |
|--|--|---|-------------------------------------|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |  | Ból z powodu raka (G3/4: 0,6%)  |                                     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Neutropenia (G3/4: 76,3%); Niedokrwistość (G3/4: 9,2); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)                    | Gorączka neutropeniczna   |                                     |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |  | Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków)   |                                     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Jadłowstręt (G3/4: 0,6%)   |   |                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu; Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,6%)                           | Zawroty głowy   |                                     |
| Zaburzenia oka   |  | Zwiększone łzawienie; Zapalenie spojówek  |                                     |
| Zaburzenia ucha i błędnika   |  | Upośledzenie słuchu   |                                     |
| Zaburzenia serca   |  | Niedokrwienie mięśnia sercowego (G3/4: 1,7%)  | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,6%) |
| Zaburzenia naczyniowe  |  | Zaburzenia żyłne (G3/4: 0,6%)   |                                     |
| Zaburzenia żołądka i jelit   | Nudności (G3/4: 0,6%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 4,0%); Biegunka (G3/4: 2,9%); Wymioty (G3/4: 0,6%) | Zaparcie; zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 0,6%); Ból brzucha; Niestrawność; Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,6%) |                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | Lysienie (G3/4: 10,9%)   | Wysypka ze świądem; Suchość skóry; Złuszczenie się skóry (G3/4: 0,6%)   |                                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    |  | Bóle mięśni (G3/4: 0,6%)  |                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                          | Letarg (G3/4: 3,4%); Gorączka (G3/4: 0,6%); Zatrzymanie płynów; Obrzęk                                 |   |                                     |
| Badania diagnostyczne  |  | Zwiększenie masy ciała  |                                     |

**Tab. 34 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                            | Bardzo częste działania niepożądane  | Częste działania niepożądane  | Niezbyt częste działania niepożądane |
|--|--|---|--------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Zakażenie (G3/4: 3,6%)   | Zakażenie z neutropenią   |                                      |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |  | Ból z powodu raka (G3/4: 1,2%)  |                                      |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Neutropenia (G3/4: 83,5%); Niedokrwistość (G3/4: 12,4); Trombocytopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia z gorączką |   |                                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |  |   | Nadwrażliwość                        |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Brak łaknienia (G3/4: 12,0%)   |   |                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Zaburzenia smaku/zaburzenia węchu (G3/4: 0,4%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 1,2%)                    | Zawroty głowy (G3/4: 2,0%); Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,4%) |                                      |
| Zaburzenia oka   |  | Zwiększone łzawienie  | Zapalenie spojówek                   |
| Zaburzenia ucha i błędnika   | Upośledzenie słuchu (G3/4: 1,2%)   |   |                                      |

|   |  |   |                                 |
|---|--|---|---------------------------------|
| Zaburzenia serca                                  |  | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 2,0%)   | Niedokrwienie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe                             |  |   | Zaburzenia żyłne                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności (G3/4: 13,9%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 20,7%); Wymioty (G3/4: 8,4%); Biegunka (G3/4: 6,8%); Zapalenie przełyku/dysfagia/ból podczas połykania (G3/4: 12,0%); Zaparcie (G3/4: 0,4%) | Niestrawność (G3/4: 0,8%); Ból brzucha (G3/4: 1,2%); Krwawienie z przewodu pokarmowego (G3/4: 0,4%) |                                 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Łysienie (G3/4: 4,0%); Wysypka ze świądem  | Suchość skóry; Złuszczenie się skóry  |                                 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  | Bóle mięśni (G3/4: 0,4%)  |                                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Letarg (G3/4: 4,0%); Gorączka (G3/4: 3,6%); Zatrzymanie płynów (G3/4: 1,2%); Obrzęk (G3/4: 1,2%)   |   |                                 |
| Badania diagnostyczne                             | Zmniejszenie masy ciała  |   | Zwiększenie masy ciała          |

#### 4.3.4.8 Kompetencje personelu

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

#### 4.3.5 Kapecytabina

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

**Tab. 35. Charakterystyka komparatorów – kapecytabina.**

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg, EAN: 05055565707531;<br>Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg, EAN: 05055565709153;<br>Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg, EAN: 05055565707548;<br>Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg, EAN: 05909991004736;<br>Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg, EAN: 05909991004699;<br>Ecansya, tabl. powł., 150 mg, EAN: 05909991011079;<br>Ecansya, tabl. powł., 500 mg, EAN: 05909991011239;<br>Xeloda, tabl. powł., 500 mg, EAN: 05909990893515; |
| <b>Kod ATC</b>   | L01BC06   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Kapecytabina (Capecitabinum)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Schemat dawkowania zależy od wskazania, patrz 4.3.5.3   |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna   |



|  |   |
|--|---|
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b> | Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU) (patrz 4.3.5.4) |
|--|---|

Źródło: ChPL Capecitabine - Glenmark

#### 4.3.5.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Kapecytabina 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.

#### 4.3.5.2 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C według klasyfikacji Dukesa);
- Leczenie chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami;
- 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.

#### 4.3.5.3 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/m<sup>2</sup> pc. podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc., podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, lub do 625 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dwa razy na dobę bez przerwy. W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7 dniową przerwą,

a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m<sup>2</sup> 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 docetaksem pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. W jednogodzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z docetaksem, przed podaniem docetakselu należy zastosować leczenie wstępne podając doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

#### **4.3.5.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit). 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 docetaksem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym blokuje reakcję metylacji kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, 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.

#### **4.3.5.5 Przeciwwskazania**

- wcześniejsze występowanie ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu fluoropirymidyn,
- nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroskarmeloza sodowa, hypromeloza,



magnezu stearynian, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)) lub fluorouracyl,

- rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (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.

#### 4.3.5.6 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.

#### 4.3.5.7 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 kapecytabina według układów i narządów.

**Tab. 36. Wykaz działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii.**

| Układ/narząd | Bardzo często<br>Wszystkie stopnie | Często<br>Wszystkie stopnie | Niezbyt często<br>Ciężkie i (lub) zagrażające<br>życiu (stopień 3-4) lub uważane<br>za istotne medycznie | Rzadko/Bardzo rzadko<br>(Doświadczenie po<br>wprowadzeniu do<br>obrotu) |
|--------------|------------------------------------|-----------------------------|--|---|
|--------------|------------------------------------|-----------------------------|--|---|

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | -  | zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych  | 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                     | -  | -  | tluszczak  | -   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | -  | neutropenia, niedokrwistość  | gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) i (lub) wydłużony czas protrombinowy  | -   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | -  | -  | nadwrażliwość  | obrzęk naczyńioruchowy (rzadko)   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | jadłowstręt  | odwodnienie, zmniejszenie masy ciała   | cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łąknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia  | -   |
| Zaburzenia psychiczne  | -  | bezsensowność, depresja  | dezorientacja, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido   | -   |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | -  | bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku  | afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa  | leukoencefalopatia toksyczna (bardzo rzadko)  |
| Zaburzenia oka   | -  | zwiększone ławienie, zapalenie spojówek, podrażnienie śluzówki oka   | zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie  | zwężenie przewodu łzowego (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), punktowe zapalenie rogówki (rzadko)                                      |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | -  | -  | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle uszu  |   |
| Zaburzenia serca   | -  | -  | dusznicza niestabilna, dusznica bolesna, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca   | migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), częstoskurcz komorowy typu <i>Torsade de pointes</i> (rzadko), bradykardia (rzadko), skurcz naczyń (rzadko) |
| Zaburzenia naczyniowe  | -  | zakrzepowe zapalenie żył   | zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punktowe, niedociśnienie, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała  | -   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | -  | duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa   | zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa   | -   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha | krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części jamy brzusznej, dyspepsja, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej | niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia polykania, 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              | -  | hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby  | żółtaczka   | niewydolność wątroby (rzadko), cholestazyjne zapalenie wątroby (rzadko)  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | zespół rękostopa (erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa)** | wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, twardzenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci | pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoni, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku | toczeń rumieniowaty skóry (rzadko), ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | -  | bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów  | obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni  | -  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | -  | -   | wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi   | -  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | -  | -   | krwawienia z narządów rodnych   | -  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | zmęczenie, astenia                                       | gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej  | obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywność mięśni, zwiększenie temperatury ciała   |  |

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

**Tab. 37 Zestawienie działań niepożądanych, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną, które występowały dodatkowo do działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub, gdy występowały częściej niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii.**

| Układ/narząd                        | Bardzo często<br>Wszystkie stopnie   | Często<br>Wszystkie stopnie  | Rzadko/Bardzo rzadko<br>(doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu) |
|-------------------------------------|--|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | -  | półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, *zakażenie, opryszczka wargowa | -   |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | *neutropenia, *leukopenia, *niedokrwistość, *gorączka neutropeniczna, małopłytkowość                           | zahamowanie czynności szpiku kostnego, *gorączka neutropeniczna  | -   |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | -  | nadwrażliwość  | -   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | zmniejszenie łaknienia   | hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia  | -   |
| Zaburzenia psychiczne               | -  | zaburzenia snu, lęk  | -   |
| Zaburzenia układu nerwowego         | parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, bóle głowy | neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica  | -   |
| Zaburzenia oka                      | nadmierne łzawienie  | zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie   | -   |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | -  | szumy uszne, niedostuch   |   |
| Zaburzenia serca   | -  | migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca   | -   |
| Zaburzenia naczyniowe  | obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica    | uderzenia gorąca, niedociśnienie, przętom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył   | -   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła                             | czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia  | -   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | zaparcia, niestrawność   | krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, refluks żołądkowo-przetykowy, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej | -   |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | -  | zaburzenia czynności wątroby  | -   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | łyśnienie, zaburzenia w obrębie paznokci                                   | nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne  | -   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn                                     | ból szczęki, kurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni   | -   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | -  | krwimocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)   | ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia (rzadko) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | bardzo wysoka gorączka, osłabienie, letarg, nietolerancja zmian temperatur | zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu wstrzyknięcia lub wlewu   | -   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | -  | stłuczenia  | -   |

\*Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „\*” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia. Działania niepożądane dodano według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

#### 4.3.5.8 Kompetencje personelu

Kapecytabina powinna być przepisywana tylko przez wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

#### 4.3.6 Doksorubicyna

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



**Tab. 38. Charakterystyka komparatorów – doksorubicyna.**

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | <p>Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, EAN: 05909990471027;</p> <p>Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, EAN: 05909990429011;</p> <p>Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, EAN: 05909990614837;</p> <p>Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, EAN: 05909990614844;</p> <p>Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, EAN: 05909990429028;</p> <p>Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, EAN: 05909990851386;</p> <p>Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, EAN: 05909991141882;</p> <p>Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, EAN: 05909990471010;</p> <p>Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, EAN: 05909990983018;</p> <p>Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, EAN: 05909990851393;</p> <p>Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, EAN: 05909990851409;</p> <p>Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg, EAN: 05909990213559;</p> |
| <b>Kod ATC</b>   | L01DB02   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Dokсорubicyna (Doxorubicinum, Doxorubicini hydrochloridum)  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Schemat dawkowania zależy od wskazania, patrz 4.3.6.3.  |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Dokсорubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Uważa się, że wpływ cytotoksyczny dokсорubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością dokсорubicyny do interkalacji zasad nukleinowych oraz do wiązania się z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego dokсорubicyny wydaje się jej interakcja z topoisomerasą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.  |

Źródło: ChPL Adriblastina PFS

#### 4.3.6.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Dokсорubicyna jest refundowana w ramach grup limitowych: 1014.1, Doxorubicinum, 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum, 1014.3, Doxorubicinum liposomanum



pegylatum, 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.

#### **4.3.6.2 Zarejestrowane wskazania**

Produkt ADRIBLASTINA PFS jest wskazany w leczeniu następujących typów nowotworów:

- ostra białaczka limfoblastyczna,
- ostra białaczka szpikowa,
- białaczki przewlekłe,
- ziarnica złośliwa,
- chłoniaki nieziarnicze,
- szpiczak mnogi,
- mięsaki kości i tkanek miękkich,
- mięsak Ewinga,
- neuroblastoma,
- mięsak prążkowanokomórkowy,
- guz Wilmsa,
- rak piersi, również jako składnik leczenia uzupełniającego u kobiet po resekcji nowotworu piersi z zajęciem węzłów pachowych,
- rak trzonu macicy,
- rak jajnika,
- nienasieniakowy nowotwór jądra,
- rak gruczołu krokowego,
- rak pęcherza moczowego,
- rak płuca,
- rak żołądka,
- pierwotny rak wątrobowokomórkowy,
- nowotwory głowy i szyi,
- rak gruczołu tarczowego.

#### **4.3.6.3 Dawkowanie i sposób podania**

Droga podania dożylna.

Doksorubicynę podaje się w postaci wlewów dożylnych. Roztwór doksorubicyny jest nieaktywny po podaniu doustnym, nie powinien być także podawany domięśniowo lub dokanałowo.

Całkowita dawka dokсорubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi).

Dokсорubicynę należy podawać we wlewie dożylnym w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczynienia pozażylnego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku prawidłowego wklucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi.

#### Schematy ze standardową dawką początkową

W przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu 3 kolejnych dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu (dotyczy to zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie dokсорubicyny według schematu 10-20 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania dokсорubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### Leczenie uzupełniające u pacjentek z rakiem piersi

W dużym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w ramach Narodowego Projektu Leczenia Uzupełniającego Raka Piersi i Jelita (NSABP, ang. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) B-15 z udziałem pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z przerzutami do węzłów chłonnych stosowano schemat leczenia skojarzonego AC (dokсорubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> pc. i cyklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> pc.), podawanego dożylnie w 1. dniu każdego z 21-dniowych cykli leczenia. Zastosowano cztery cykle.

### **4.3.6.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i związki pochodne. Kod ATC: L01DB02.

Dokсорubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Uważa się, że wpływ cytotoksyczny dokсорubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością dokсорubicyny do interkalacji zasad nukleinowych oraz do wiązania się z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego dokсорubicyny wydaje się jej interakcja z topoizomerazą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.

### **4.3.6.5 Przeciwwskazania**

Leczenie produktem ADRIBLASTINA PFS jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na dokсорubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy do ustalenia pH 3,0) lub inne antracykliny lub antracenodiony,
- z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego,
- po niedawno przebyłym zawale serca,
- z ciężką arytmia,
- po przebyłym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami dokсорubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami.

#### 4.3.6.6 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu ADRIBLASTINA PFS prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (objawiającego się głównie leukopenią i małopłytkowością), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych zmian w sercu.

#### 4.3.6.7 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 dokсорubicyny według układów i narządów.

**Tab. 39. Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu.**

| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   |  |
|--|--|
| Bardzo często  | Zakażenie  |
| Często   | Posocznica   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |  |
| Częstość nieznana  | Ostra białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |  |

|  |   |
|--|---|
| Bardzo często                                      | Leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>          |   |
| Częstość nieznana                                  | Reakcja anafilaktyczna  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>         |   |
| Bardzo często                                      | Zmniejszenie łaknienia  |
| Częstość nieznana                                  | Odwodnienie, hiperurykemia  |
| <b>Zaburzenia oka</b>                              |   |
| Często   | Zapalenie spojówek  |
| Częstość nieznana                                  | Zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                            |   |
| Często   | Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa   |
| Częstość nieznana                                  | Blok przedsionkowo-komorowy, tachyarytmia, blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (Hisa)   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                       |   |
| Niezbyt często                                     | Zator   |
| Częstość nieznana                                  | Wstrząs, krwotok, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żyły, uderzenia gorąca  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                  |   |
| Bardzo często                                      | Zapalenie błony śluzowej lub jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności   |
| Często   | Zapalenie przetyku, ból brzucha   |
| Częstość nieznana                                  | Krwotok z przewodu pokarmowego, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie okrężnicy, odbarwienie błony śluzowej  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>        |   |
| Bardzo często                                      | Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, łysienie  |
| Często   | Pokrzywka, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry, nadmierna pigmentacja paznokci   |
| Częstość nieznana                                  | Reakcja nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry poddanej wcześniej napromienieniu (wystąpienie odczynu zapalnego skóry po podaniu produktu w miejscu wcześniej naświetlanym), świąd, zaburzenia skóry |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |   |
| Częstość nieznana                                  | Chromaturia <sup>a</sup>  |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |   |
| Częstość nieznana                                  | Brak miesiączki, zmniejszenie liczby plemników, brak plemników w nasieniu   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |   |
| Bardzo często                                      | Gorączka, osłabienie, dreszcze  |
| Często   | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia   |
| Częstość nieznana                                  | Złe samopoczucie  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       |   |
| Bardzo często                                      | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>Przez dzień lub dwa dni po podaniu.

<sup>b</sup>Zgłaszano u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania otrzymujących doksorubicynę w ramach leczenia uzupełniającego (badanie NSABP B-15).



#### 4.3.6.8 Kompetencje personelu

Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki przygotowywania i podawania produktu.

#### 4.3.7 Cyklofosfamid

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

Tab. 40. Charakterystyka komparatorów – cyklofosfamid.

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg, EAN: 05909990241019;<br>Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, EAN: 05909990240913;<br>Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, EAN: 05909990240814;  |
| <b>Kod ATC</b>   | L01AA01   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Cyklofosfamid (Cyclophosphamidum)   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| <b>Dawkowanie</b>  | Schemat dawkowania zależy od wskazania, patrz 4.3.7.3.  |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna, doustne  |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego |

Źródło: ChPL Endoxan

#### 4.3.7.1 Określenie sposobu i poziomu finansowania

Cyklofosfamid jest refundowana w ramach grup limitowych: 1010.1, Cyclophosphamidum inj., 1010.2, Cyclophosphamidum p.o., 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.

#### 4.3.7.2 Zarejestrowane wskazania

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:



## Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

## Chłoniaki złośliwe:

- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.

## Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.

## Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa.

### **4.3.7.3 Dawkowanie i sposób podania**

- Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.
- Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.
- W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość • płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano.

Stosowanie dożylnie:

- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania.
- Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie.
- W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany.
- W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie.
- Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.

#### 4.3.7.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (alkilujące, analogi iperytu azotowego). Kod ATC: L01AA01

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

#### 4.3.7.5 Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania substancji aktywnej, stosowanie cyklofosfamidu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie jest zalecane.

W trakcie stosowania cyklofosfamidu nie jest wskazane karmienie piersią.

#### **4.3.7.6 Przedawkowanie**

- Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxycznosc (w tym niewydolność serca), choroba wenoobkluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
- Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego.
- Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu.
- Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.
- W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne za sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.
- Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamidu.

#### **4.3.7.7 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 nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

**Tab. 41. Działania niepożądane występujące podczas stosowania cyklofosfamid.**

| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |   |
|---|---|
| Często  | Zakażenie   |
| Niezbyt często  | Zapalenie płuc, sepsa   |
| Bardzo rzadko   | Wstrząs septyczny   |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |   |
| Rzadko  | Nowotwory wtórne. nowotwór pęcherza, zmiany mielodysplastyczne, nowotwór dróg moczowych, ostra białaczka  |
| Bardzo rzadko   | Zespół rozpadu guza   |
| Częstość nieznana   | Chłoniak, mięsak, rak nerkokomórkowy, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |   |
| Bardzo często   | Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia  |
| Często  | Gorączka neutropeniczna   |
| Niezbyt często  | Trombocytopenia, niedokrwistość   |
| Bardzo rzadko   | Zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego  |
| Częstość nieznana   | Agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   |   |
| Bardzo często   | Immunosupresja  |
| Niezbyt często  | Reakcje rzekomoanafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości   |
| Bardzo rzadko   | Wstrząs anafilaktyczny  |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>   |   |
| Niezbyt często  | Zaburzenia owulacji, zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych   |
| Rzadko  | Nieodwracalne zaburzenia owulacji   |
| Bardzo rzadko   | SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  |   |
| Niezbyt często  | Anoreksja   |
| Rzadko  | Odwodnienie   |
| Bardzo rzadko   | Zatrzymanie płynów, hiponatremia  |
| Częstość nieznana   | Zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie lub zmniejszenie)  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  |   |
| Bardzo rzadko   | Stan splątania  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  |   |
| Rzadko  | Zawroty głowy   |
| Bardzo rzadko   | Drgawki, parestezja, zaburzenia smaku, encefalopatia wątrobowa  |
| Częstość nieznana   | Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, mielopatia, utrata czucia, osłabienie czucia, drżenie mięśniowe, zaburzenia węchu (parosmia), encefalopatia, neuropatia obwodowa, polineuropatia, nerwobóle |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |   |



|   |  |
|---|--|
| Rzadko  | Niewyraźne widzenie  |
| Bardzo rzadko   | Zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością   |
| Częstość nieznana   | Wzmoczone łzawienie  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |  |
| Częstość nieznana   | Głuchota, szum w uszach  |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |  |
| Niezbyt często  | Kardiomiopatia, niewydolność serca, tachykardia  |
| Rzadko  | Niemiarowość, niemiarywość komorowa, niemiarywość nadkomorowa  |
| Bardzo rzadko   | Migotanie przedsionków, migotanie komór, dusznica bolesna, zawał serca, zatrzymanie serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia  |
| Częstość nieznana   | Częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogeny, wysięk z osierdzia, krwawienie do mięśnia sercowego, niewydolność lewej komory, rzadkoskurcz, palpacje, wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  |
| Rzadko  | Krwawienie   |
| Bardzo rzadko   | Choroba zakrzepowo-zatorowa, zmiany w ciśnieniu krwi   |
| Częstość nieznana   | Zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zapalenie naczyń, ischemia obwodowa, zaczerwienienie twarzy   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |
| Bardzo rzadko   | Skurcz oskrzeli, duszność, kaszel, zapalenie płuc śródmiąższowe, zapalenie płuc, przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, toksyczny obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, niewydolność oddechowa, ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS), niespecyficzne zaburzenia płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, nadciśnienie płucne |
| Częstość nieznana   | Niedrożność jamy nosowej, uczucie dyskomfortu w nosie, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, choroba weno-okluzyjna płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  |
| Bardzo często   | Nudności, wymioty  |
| Rzadko  | Biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha   |
| Bardzo rzadko   | Puchlina brzuszna, owrzodzenie, krwotoczne zapalenie okrężnicy, ostre zapalenie trzustki   |
| Częstość nieznana   | Uczucie dyskomfortu w brzuchu, zapalenie ślinianek przyusznych, krwotoki z żołądka i jelit, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zapalenie kątnicy  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |  |
| Rzadko  | Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby  |
| Bardzo rzadko   | Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby), powiększenie wątroby, żółtaczką, uczynienie wirusa zapalenia wątroby  |
| Częstość nieznana   | Cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność z niewydolnością wątroby, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |  |
| Bardzo często   | Łysienie   |
| Niezbyt często  | Łysina   |



|  |   |
|--|---|
| Rzadko   | Wysypka, zapalenie skóry, stan zapalny skóry  |
| Bardzo rzadko  | Zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, ciężka reakcja skórna, odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp, świąd zapalny, rumień w miejscu naświetlania  |
| Częstość nieznana  | Polekowe zapalenie skóry wywołane wcześniejszym naświetlaniem, rumień wielopostaciowy, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |   |
| Bardzo rzadko  | Rozpad mięśni prążkowanych, kurcz   |
| Częstość nieznana  | Nadmierne pocenie, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, rozpad mięśni prążkowanych, kurcz, skleroderma, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |   |
| Bardzo często  | Zapalenie pęcherza, krwinkomocz   |
| Często   | Krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu   |
| Bardzo rzadko  | Krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, niewydolność nerek, zaburzona czynność nerek   |
| Częstość nieznana  | Martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego, zwężenie pęcherza moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonka pęcherza moczowego, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi |
| <b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>                |   |
| Częstość nieznana  | Poród przedwczesny  |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |   |
| Niezbyt często   | Zaburzenia spermatogenezy, zaburzenia owulacji, brak miesiączki   |
| Rzadko   | Trwale: oligospermia, azospermia, brak miesiączki   |
| Częstość nieznana  | Bezpłodność, skąpe miesiączki, zanik jąder  |
| <b>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</b>      |   |
| Częstość nieznana  | Śmierć wewnątrzmaciczna, wady wrodzone płodu, opóźnienie wzrostu płodu, toksyczność dla płodu, działanie rakotwórcze u potomstwa  |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |   |
| Bardzo często  | Gorączka  |
| Często   | Dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenie błony śluzowej  |
| Rzadko   | Ból w klatce piersiowej   |
| Bardzo rzadko  | Ból głowy, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły, niewydolność wielonarządowa  |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |   |
| Niezbyt często   | Zmiany w EKG, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ), zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego   |
| Rzadko   | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie: AspAT, AlAT, gamma-GT (Gammaglutamylotrans peptydaza), fosfatazy alkalicznej, bilirubiny   |

|                   |  |
|-------------------|--|
| Bardzo rzadko     | Zwiększanie masy ciała, spadek ciśnienia krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny     |
| Częstość nieznana | Zmniejszone stężenie estrogenów we krwi, zwiększone stężenie gonadotropiny we krwi |

#### **4.3.7.8 Kompetencje personelu**

Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.

## 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 pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (TTP, ang. *time to progression*) lub czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (TTSP, ang. *time to symptomatic tumour progression*). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *objective response rate*; 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 (OS, ang. *overall survival*; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, PROs, ang. *patient-reported outcomes*; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*; 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, PFS, ang. *progression-free survival*) lub czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).<sup>\*</sup>

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;
- 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;
- wskaźnik kontroli choroby.

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane.

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

---

<sup>\*</sup> Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

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. 42.

**Tab. 42 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) |
| Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i> )                 | 7 (krytyczna) |
| [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 dorosłych pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, a także ocena aspektów ekonomicznych poprzez analizę użyteczności kosztowej oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną w porównaniu do stosowania chemioterapii złożonej z paklitakselu albo docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną lub kapecytabiny w przypadku raka nawrotowego lub złożonej z doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetakselu albo paklitakselu w przypadku raka przerzutowego. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w analizie ekonomicznej uwzględniono wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

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

**Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

| Kryterium            | Charakterystyka   |
|----------------------|---|
| Populacja (P)        | Dorośli z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami  |
| Interwencja (I)      | Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z paklitakselu oraz karboplatyny z gemcytabiną  |
| Komparator (C)       | Placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z:<br>paklitakselu lub docetakselu,<br>karboplatyny z gemcytabiną<br>kapecytabiny<br>doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii   |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite,</li><li>• przeżycie wolne od progresji,</li><li>• odsetek obiektywnych odpowiedzi,</li><li>• czas trwania odpowiedzi,</li><li>• wskaźnik kontroli choroby.</li></ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane.</li></ul> |
| Typ badań (S)        | Opracowania pierwotne obejmujące randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.   |



# Aneks 1. Program lekowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted header text] |                   |                   |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| [Redacted cell 1]      | [Redacted cell 2] | [Redacted cell 3] |
| [Redacted cell 1]      | [Redacted cell 2] | [Redacted cell 3] |





|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|





|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |

















|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| <p>[REDACTED]</p> |  |  |
|-------------------|--|--|



|                              |  |  |
|------------------------------|--|--|
| <p>[Redacted text block]</p> |  |  |
|------------------------------|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> |  |  |
|---|--|--|

## Spis tabel

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Tab. 1   | Badania diagnostyczne wykonywane w raku piersi. ....   | 10 |
| Tab. 2   | Klasyfikacja TNM dla raka piersi.....  | 12 |
| Tab. 3.  | Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....  | 19 |
| Tab. 4.  | Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.<br>.....  | 25 |
| Tab. 5.  | Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....  | 26 |
| Tab. 6.  | Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem. ....  | 29 |
| Tab. 7.  | Sposób i poziom finansowania pembrolizumabu. ....  | 34 |
| Tab. 8.  | Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....  | 34 |
| Tab. 9.  | Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii pembrolizumabem. ....  | 35 |
| Tab. 10. | Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. ..  | 39 |
| Tab. 11. | Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia zdefiniowane przez ekspertów klinicznych. ....  | 41 |
| Tab. 12. | Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia w rozbiciu na poszczególną substancję zdefiniowane przez ekspertów klinicznych. ....                          | 42 |
| Tab. 13. | Schematy chemioterapii stosowane w I. linii leczenia zgrupowane według kategorii uwzględnionych w modelu. ....   | 42 |
| Tab. 14  | Zestawienie potencjalnych komparatorów. ....   | 44 |
| Tab. 15  | Zestawienie wybranych komparatorów.....  | 44 |
| Tab. 16. | Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ). ....   | 46 |
| Tab. 17. | Charakterystyka komparatorów – gemcytabina. ....   | 58 |
| Tab. 18. | Działania niepożądane występujące podczas stosowania gemcytabiny. ....   | 62 |
| Tab. 19. | Charakterystyka komparatorów – karboplatyna. ....  | 65 |
| Tab. 20  | Działania niepożądane występujące podczas stosowania karboplatyny. ....  | 69 |
| Tab. 21. | Charakterystyka komparatorów – paklitaksel. ....   | 71 |
| Tab. 22. | Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu. ....  | 76 |
| Tab. 23. | Charakterystyka komparatorów – docetaksel. ....  | 78 |
| Tab. 24. | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 100 mg/m <sup>2</sup> pc. w monoterapii. ....                  | 83 |
| Tab. 25  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuco trzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w monoterapii. .... | 84 |
| Tab. 26  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doksorubicyną.....    | 84 |



|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Tab. 27  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną.....   | 85  |
| Tab. 28  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 100 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z trastuzumabem .....  | 85  |
| Tab. 29  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z kapecytabiną.....   | 86  |
| Tab. 30  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem .....  | 86  |
| Tab. 31  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych (TAX 316) i bez przerzutów do węzłów chłonnych (GEICAM 9805), otrzymujących leczenie uzupełniające docetaksem 75 mg/m <sup>2</sup> w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem - łączne dane ..... | 87  |
| Tab. 32  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. W skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem .....  | 88  |
| Tab. 33  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)....  | 88  |
| Tab. 34  | Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z rakiem głowy i szyi otrzymujących docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem - chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324).....   | 89  |
| Tab. 35. | Charakterystyka komparatorów – kapecytabina. ....  | 90  |
| Tab. 36. | Wykaz działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii. ....   | 93  |
| Tab. 37  | Zestawienie działań niepożądanych, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną, które występowały dodatkowo do działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub, gdy występowały częściej niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii.....                             | 95  |
| Tab. 38. | Charakterystyka komparatorów – doksorubicyna.....  | 97  |
| Tab. 39. | Działania niepożądane występujące podczas stosowania paklitakselu. ....  | 100 |
| Tab. 40. | Charakterystyka komparatorów – cyklofosfamid. ....   | 102 |
| Tab. 41. | Działania niepożądane występujące podczas stosowania cyklofosfamidu. ....  | 106 |
| Tab. 42  | Ocena wagi punktów końcowych wg GRADE. ....  | 112 |
| Tab. 43. | Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....   | 114 |

# Bibliografia

- BIA Keytruda 2022** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- ChPL Adriblastina PFS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adriblastina PFS; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Capecitabine - Glenmark** Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine - Glenmark; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Carboplatin - Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin - Ebewe; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Docetaxel - Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel - Ebewe; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Endoxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Gemcitabine - Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine - Accord; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Keytruda®** dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf)
- ChPL Paclitaxel - Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel - Ebewe; <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- CUA Keytruda 2022** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/20 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- ESMO P** <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf>
- 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.
- He 2020** He J, Tsang JY, Xu X, Li J, Li M, Chao X, Xu Y, Luo R, Tse GM, Sun P. AJCC 8th edition prognostic staging provides no better discriminatory ability in prognosis than anatomical staging in triple negative breast cancer. BMC Cancer. 2020 Jan 6;20(1):18
- Howard 2021** Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. Cancer J. 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16.
- Hsu 2022** Hsu, JY., Chang, CJ. & Cheng, JS. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. Sci Rep 12, 729 (2022)
- IZBLEK** <https://izba-lekarska.pl/numer/numer-201011/potrojnie-negatywny-rak-wykluczonych-kobiet/>
- KEYNOTE-355** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus

chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>KRN</b>                    | <a href="http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/#q">http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/#q</a>  |
| <b>KRN2</b>                   | <a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/</a>  |
| <b>Medonet</b>                | <a href="https://www.medonet.pl/zdrowie/zdrowie-dla-kazdego,potrojnie-ujemny-rak-piersi--czy-jest-nadzieja-na-skuteczne-leki-,artykul,80651514.html">https://www.medonet.pl/zdrowie/zdrowie-dla-kazdego,potrojnie-ujemny-rak-piersi--czy-jest-nadzieja-na-skuteczne-leki-,artykul,80651514.html</a>  |
| <b>MP</b>                     | <a href="https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi">https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/162061,rak-piersi</a>  |
| <b>MPZ</b>                    | Mapy Potrzeb Zdrowotnych, dostęp on-line:<br><a href="https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363">https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363</a>   |
| <b>NICE 2022</b>              | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417</a> , dostęp online: 2022.04.28  |
| <b>Obwieszczenie MZ</b>       | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022. Dostęp online:<br><a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r</a> |
| <b>Onkonet</b>                | <a href="https://www.onkonet.pl/dp_np_rakpiersi.html">https://www.onkonet.pl/dp_np_rakpiersi.html</a>  |
| <b>PTOK</b>                   | Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej na podstawie: Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. <i>Breast cancer. Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.  |
| <b>Rozporządzenie MZ 2021</b> | 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:<br><a href="http://eli.sejm.gov.pl/eli/DU/2021/74/ogl">http://eli.sejm.gov.pl/eli/DU/2021/74/ogl</a>   |
| <b>Ustawa refundacyjna</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.  |
| <b>VW</b>                     | <a href="https://www.verywellhealth.com/complications-of-advanced-metastatic-breast-cancer-4159828#toc-psychological-complications">https://www.verywellhealth.com/complications-of-advanced-metastatic-breast-cancer-4159828#toc-psychological-complications</a>  |
| <b>WCO</b>                    | <a href="https://wco.pl/dla-pacjenta/nowotwory/rak-piersi/">https://wco.pl/dla-pacjenta/nowotwory/rak-piersi/</a>  |
| <b>Wytyczne AOTMiT 2016</b>   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0 Warszawa, sierpień 2016.<br><a href="http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/">http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/</a> [Dostęp: 01.10.2020].   |