

Produkt leczniczy Opdivo[®]
(niwolumab) w terapii raka przełyku
lub połączenia żołądkowo–
przełykowego
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, luty 2023 r.



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	8
1. Cel i metodyka.....	11
2. Problem zdrowotny.....	13
2.1. Wnioskowane wskazania	13
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	15
2.2.1. Rak przełyku.....	15
2.2.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)	16
2.3. Etiopatogeneza.....	16
2.3.1. Rak przełyku.....	16
2.3.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)	17
2.4. Obraz kliniczny i przebieg choroby.....	17
2.4.1. Rak przełyku.....	17
2.4.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)	18
2.5. Rozpoznanie choroby	18
2.6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu	19
2.6.1. Stan sprawności [45, 46].....	23
2.7. Powikłania	23
2.8. Rokowanie.....	23
2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	24
2.9.1. Dane światowe	24
2.9.2. Dane polskie	27
2.9.3. Wielkość populacji docelowej.....	28
2.10. Obciążenie społeczno – ekonomiczne oraz niezaspokojone potrzeby.....	29
2.10.1. Adjuwantowa terapia raka przełyku lub GEJ	29
2.10.2. Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).....	30
2.11. Aktualne postępowanie medyczne	31
2.11.1. Adjuwantowa terapia raka przełyku lub GEJ	31
2.11.1.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK)	31
2.11.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	32

2.11.3.	Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).....	35
2.11.3.1.	Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK) [34].....	35
2.11.3.2.	Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.....	36
2.11.4.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	38
3.	Interwencja [14].....	40
3.1.	Informacje o interwencji ocenianej.....	40
3.2.	Mechanizm działania.....	42
3.3.	Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL).....	42
3.4.	Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanych wskazaniach.....	44
3.5.	Środki ostrożności specyficzne dla choroby.....	45
3.6.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	45
3.7.	Przeciwwskazania.....	48
3.8.	Wpływ na płodność, ciążę oraz laktację.....	48
3.9.	Działania niepożądane.....	48
3.10.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	49
3.11.	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	50
3.11.1.	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC).....	50
3.11.2.	Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).....	52
4.	Interwencje opcjonalne.....	53
4.1.	Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	53
4.1.1.	Uzupełniająca terapia raka przełyku lub GEJ.....	54
4.1.2.	Pierwsza linia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC).....	57
4.2.	Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	62
4.2.1.	Fluorouracyl.....	62
4.2.2.	Cisplatyna.....	66
5.	Wyniki zdrowotne.....	71
5.1.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST [80].....	72
5.2.	Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii.....	73
6.	Typ badania.....	75
7.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	76
8.	Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	78
8.1.	Analiza kliniczna.....	78
8.2.	Analiza ekonomiczna.....	78
8.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	79
9.	Załączniki.....	80

9.1. Opis proponowanego programu lekowego [77]	80
9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	83
9.3. Aktualizacja oraz uzupełnienie analizy w związku z pismem AOTMiT o niezgodnościach względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2021 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) ..	95
9.3.1. Wnioskowane wskazanie – aktualizacja	95
9.3.2. Wielkość populacji docelowej– aktualizacja	95
9.3.3. Treść zaktualizowanego oraz wnioskowanego programu lekowego, zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia [97]	95
9.3.4. Aktualizacja wytycznych klinicznych: ESMO 2021 oraz Polskiego Konsensusu Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka – aktualizacja 2022	106
9.3.5. Oceniana interwencja – aktualizacja	107
9.3.6. Opis dodatkowych substancji refundowanych wskazywanych przez analityków AOTMiT	110
9.3.6.1. Karboplatyna [100]	110
9.3.6.2. Paklitaksel [102]	112
9.3.6.3. Irynotekan [103]	115
9.3.6.4. Schemat ECF (epirubicyna+cisplatyna +fluorouracyl)	117
9.3.6.5. Schemat EOX (epirubicyna+oksaliplatyna+kapecytabiana)	119
9.3.6.6. Schemat DCF (docetaksel +cisplatyna+fluorouracyl)	124
9.3.6.7. Radiochemioterapia paliatywna	127
9.3.7. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce -aktualizacja	128
10. Piśmiennictwo	139
11. Spis tabel	144
12. Spis wykresów	145

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.	Aleja Armii Ludowej 26, 01-001 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022 r.	
DATA UZUPEŁNIENIA/ AKTUALIZACJI ANALIZY	Luty 2023r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Opis problemu zdrowotnegoPrzegląd badań epidemiologicznychWyszukiwanie wytycznych i rekomendacjiCharakterystyka interwencji i komparatorówOpracowanie dokumentu
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Koncepcja analizyCharakterystyka interwencji i komparatorówOpracowanie schematu PICO(S)Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznychOpracowanie dokumentu
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejKontrola merytoryczna
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CUR	Współczynnik koszt/użyteczność
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GEJ	Połączenie żołądkowo- przełykowe
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IRI	Irynotekan
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MHLW	Japońskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare</i>)
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia osoby (z ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIVO	niwolumab
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCT	Paklitaxel
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu.
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Opdivo® (niwolumab) stosowanego we wskazaniach terapeutycznych:

- **Wskazanie 1:** Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;
- **Wskazanie 2:** Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirydynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuję o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [74].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do przeglądu zdefiniowano, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz spotkania *AdvisoryBoard*.

Epidemiologia, społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [31]. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet, jak również u mężczyzn [10]. Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworów przełyku jest rak płaskonabłonkowy występujący u około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy [31].

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku, **liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku wyniosła łącznie 1 470 (1 139 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 331 wśród kobiet)** [33]. Standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł kolejno 3,49/100 000 wśród mężczyzn oraz 0,76/100 000 mieszkańców wśród kobiet [33]. **Śmiertelność z powodu nowotworu przełyku w 2019 roku w Polsce wyniosła łącznie 1645 przypadków**, tj. 1311 przypadki wśród mężczyzn i 334 przypadków u kobiet [33]. Dane dotyczące epidemiologii raka połączenia żołądkowo-przełykowego jako odrębnej jednostki chorobowej nie są dostępne w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Dostępne są wyłącznie dane odnoszące się do raka żołądka, który nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. Niemniej jednak szczegółowe oszacowania wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet (BIA) dla produktu leczniczego Opdivo® [91].

Rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych typów nowotworu, przebiegającym przez długi czas bezobjawowo [47]. W przypadku aż 45%-76% pacjentów, w momencie rozpoznania choroby występują przerzuty regionalne oraz odległe [16]. Charakteryzuje się częstymi wznowami choroby [47]. U około 72% pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano guzy kwalifikujące się do resekcji, występują przerzuty. Rokowanie wśród pacjentów z rakiem przełyku jest złe. Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie 5–10% [47, 44]. Brak w Polsce badań przesiewowych w kierunku wczesnej diagnostyki raka przełyku [31] wskazuje na obecność niezaspokojonej potrzeby w tym zakresie.

Zdaniem ekspertów klinicznych leczenie raka przełyku i jego wyniki są niezadowolające. W opinii ekspertów klinicznych istnieje obecnie duża potrzeba wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych w szczególności w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego [82].

Dostęp do skutecznego oraz bezpiecznego leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią ESCC jest ograniczony. Wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych przez polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne a także refundowanych w populacji docelowej znajduje się chemioterapia [34, 65, 61].

Specyfika nowotworu przełyku, rozpoznawanego najczęściej w zaawansowanym stadium, związana jest z dysfagią, jak również bólem towarzyszącym połykaniu pokarmów, prowadząc w konsekwencji do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu [31], co bezpośrednio przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC. Ponadto, stres psychiczny

związany z brakiem świadomości społecznej oraz brakiem grup wsparcia dla pacjentów z rakiem przełyku, stygmatyzacją społeczną oraz obwinianiem się pacjentów o przyczyny choroby negatywnie wpływa na ich jakość życia [16].

Brak dostępu do skutecznej oraz bezpiecznej opcji terapeutycznej, poprawiającej jakość życia pacjentów z zaawansowanym nowotworem płaskonabłonkowym przełyku, takich jak niwolumab, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym wskazaniu.

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy **Opdivo® (substancja czynna: niwolumab)** stosowany w:

- monoterapii (**NIVO**) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (wskazanie 1);
- skojarzeniu z ipilimumabem (**NIVO+IPI**) albo w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny (**NIVO+CHT**) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ (wskazanie 2) [14].

Schematy NIVO+CHT oraz NIVO+IPI posiadają identyczne wskazanie do stosowania [14], jak również wnioskowany program lekowy nie różnicuje kryteriów włączenia do obu terapii [77]. Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych schematy te jednak będą stosowane w odmiennych grupach pacjentów [62, 83]:

- **NIVO+CHT** będzie preferowanym schematem (wysoką skuteczność kliniczną), do którego kwalifikowani będą pacjenci z dużą dynamiką choroby, dużą masą guza, w gorszym stanie ogólnym, bez schorzeń współistniejących (w tym obciążenie ze strony nerek), a także słabiej współpracujący z lekarzem [62, 83];
- **NIVO+IPI** cechuje się większą liczbą odpowiedzi całkowitych oraz dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie, dedykowany pacjentom z mniejszą masą nowotworu, z wolniejszym przebiegiem choroby, chorym do 50 r.ż. bez innych chorób i bez ubytku masy ciała oraz/lub chorzy skąpo objawowi (w grupie tej nie jest konieczne uzyskanie natychmiastowej odpowiedzi na leczenie), a także pacjenci z przeciwwskazaniami lub nie kwalifikujący się do chemioterapii wielolekowej lub do chemioterapii z cisplatyną [83].

Niwolumab (Opdivo®) jako opcja terapeutyczna rekomendowana w adiuwantowej terapii raka przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego wymieniony został w najnowszych wytycznych klinicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network 2022 (NCCN 2022)* oraz *Alberta Health Service 2021 (AHS 2021)*. Do dnia 08.07.2022 r. produkt leczniczy Opdivo® uzyskał **4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2021 [73], SMC 2022 [90], HAS 2022 [28] oraz G-BA 2022 [23])** w zakresie finansowania monoterapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (tj. populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym) oraz **1 pozytywną – warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2022 [11]**.

W wyniku analizy polskich oraz zagranicznych wytycznych postępowania terapeutycznego, jak również rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji/decyzji refundacyjnych dotyczących stosowania niwolumabu w pierwszej linii zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku, co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji w tym wskazaniu (FDA – maj 2022 r., EMA –kwiecień 2022 r.). A zatem, w okresie tworzenia ww. wytycznych, nie było opublikowanych jeszcze dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej produktu Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów. Niwolumab jest obecnie podczas oceny przez NICE we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym, tj. w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w skojarzeniu z ipilimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [71].

Wybór interwencji opcjonalnych

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [87, 92] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Wskazanie 1: Biorąc pod uwagę polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz dostępne dowody naukowe **brak leczenia (placebo)** stanowi właściwy komparator dla niwolumabu w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Wskazanie 2: Przeprowadzona analiza wytycznych postępowania terapeutycznego, opinii ekspertów klinicznych pozyskanych w ramach badania kwestionariuszowego oraz spotkania *Advisory Board*, opcji terapeutycznych refundowanych obecnie w Polsce w leczeniu raka przełyku, jak również dostępnych dowodów naukowych wskazuje, że **chemioterapia zawierająca skojarzenie fluorouracylu z cisplatyną** stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji [tj. niwolumabu + chemioterapii: fluorouracylem z cisplatyną oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem] dla terapii pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [87, 92], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią ekspertów medycznych).

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne EMA z 2019 r. zawarte w dokumencie „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*” [76], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [21].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby, przeżycia bez objawów choroby, odpowiedzi na leczenie wraz z czasem jej trwania, jakości życia, rozpoczęcia kolejnej terapii oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby czy długość trwania odpowiedzi na leczenie) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną:

Analiza ekonomiczna:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR);
- Współczynnik koszt/użyteczność (CUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;
- Koszt inkrementalny.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*).

Ponadto, do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w dwóch wskazaniach terapeutycznych:

➤ **Wskazanie 1:**

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;

➤ **Wskazanie 2:**

- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [74].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [77].

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Opdivo®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Oceniana interwencja (niwolumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci -1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Produkt leczniczy Opdivo® jest wskazany do stosowania w wielu wskazaniach terapeutycznych takich jak płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC), w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (wnioskowane wskazania terapeutyczne), jak również w terapii czerniaka (również jako leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwym międzybłoniaku opłucnej, raku nerkowokomórkowym, klasycznym chłoniaku Hodgkina, płaskonabłonkowym raku głowy i szyi, raku urotelialnym (także jako leczenie uzupełniające), raku jelita grubego w tym odbytnicy oraz gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego [14].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [87, 92] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej

grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono również badanie kwestionariuszowe oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii, mającymi doświadczenie w leczeniu raka przełyku w Polsce [62, 82, 83].

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazania

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) będzie finansowany w ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [74]:

➤ **Wskazanie 1:**

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;

➤ **Wskazanie 2:**

- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Wnioskowane wskazania są zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów z dziedziny onkologii.

Schematy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem posiadają identyczne wskazanie do stosowania (leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ [14]), również wnioskowany program lekowy nie różnicuje kryteriów włączenia do obu terapii [77]. Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych schematy te jednak będą stosowane w odmiennych grupach pacjentów [62, 83].

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią będzie preferowanym schematem ze względu na wysoką skuteczność kliniczną w porównaniu do obecnego standardu leczenia (zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi). Kwalifikowani do stosowania tej terapii będą pacjenci z dużą dynamiką choroby, dużą masą guza (konieczność uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie), w gorszym stanie ogólnym, a także słabiej współpracujący z lekarzem [83]. Istotnym czynnikiem będzie również brak schorzeń współistniejących (w tym obciążeń ze strony nerek), które mogłyby ograniczyć stosowanie chemioterapii [62].

Terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest również terapią wartościową z punktu widzenia ekspertów klinicznych, gdyż pomimo mniejszej skuteczności w porównaniu do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią cechuje się większą liczbą odpowiedzi całkowitych oraz dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie. Cechy kliniczne, które wskazywałyby na zastosowanie podwójnej immunoterapii są następujące: pacjenci z mniejszą masą nowotworu, z wolniejszym przebiegiem choroby, młodzi chorzy do 50 r.ż. bez innych chorób i bez ubytku masy ciała oraz/lub chorzy skąpo objawowi (w grupie tej nie jest konieczne uzyskanie natychmiastowej odpowiedzi na leczenie), a także pacjenci z przeciwwskazaniami lub nie kwalifikujący się do chemioterapii wielolekowej lub do chemioterapii z cisplatyną [83].

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem będzie ograniczone. Przewiduje się, że spośród dwóch dopuszczonych w programie lekowych schematów znaczący odsetek pacjentów otrzyma terapię skojarzoną niwolumab+chemioterapia (95% w pierwszym roku po uzyskaniu refundacji, 90% w trzecim roku po uzyskaniu refundacji). Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem zostanie zastosowany jedynie u 5-10% chorych [83, 91].

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji oraz kryteria wyłączenia z proponowanego programu lekowego.

[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]

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku 9.1. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją objętą zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo® [14].

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 analizowane wskazania refundacyjne zostały zdefiniowane jako **C15– Nowotwór złośliwy przełyku** oraz **C16. - Nowotwór złośliwy żołądka C16.0: Połączenie przełykowo-żołądkowe (C16)** [53].

Tabela 2. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [53]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego
Kod ICD-10	C15 – Nowotwór złośliwy przełyku C15.0 – Szyjna część przełyku C15.1 – Piersiowa część przełyku C15.2 – Brzuszna część przełyku C15.3 - Górna trzecia środkowa część przełyku C15.4 – Środkowa trzecia część przełyku C15.5 – Dolna trzecia część przełyku C15.8 – Zmiana przekraczająca granicę przełyku C15.9 – Zmiana nieokreślona
	C16 – Nowotwór złośliwy żołądka C16.0 – Wpust: Ujście wpustowe, Połączenie przełykowo-wpustowe, Połączenie przełykowo-żołądkowe , Przełyk i żołądek Pozostałe kody ICD-10 dotyczące raka żołądka: C16.1 – Dno żołądka C16.2 – Trzon żołądka C16.3 – Ujście odźwiernika C16.4 – Odźwiernik C16.5 - Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone C16.6 - Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone C16.8 - Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka C16.9 - Żołądek, umiejscowienie nieokreślone

2.2.1. Rak przełyku

Rak przełyku (ICD-10 C15) jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających przełyk [31]. Stanowi strukturę położoną prawie w całości w klatce piersiowej, której jedyną funkcją jest transport pokarmu z jamy ustnej do żołądka. Dzieli się na część szyjną, piersiową i brzuszną, zgodnie z jego przebiegiem [31].

Proces nowotworowy rozpoczyna się w obrębie błony śluzowej, która wyściela przełyk, a następnie szerzy się na kolejne jego warstwy i struktury sąsiadujące (opłucną, osierdzie, aortę, tchawicę) [31]. Najczęstszym typem histologicznym nowotworów przełyku jest rak płaskonabłonkowy. Nowotwory neuroendokrynne, mięsaki i chłoniaki przewodu pokarmowego występują niezwykle rzadko [63].

Rak przełyku jest nowotworem złośliwym, który w zależności od typu komórek, z których się wywodzi może mieć budowę:

- ✓ **Płaskonabłonkową** (postać rozwijająca się przede wszystkim w górnej i środkowej części przełyku);
 - ✓ Wywodzi się z komórek nabłonka płaskiego wyściełającego narząd;
 - ✓ Stanowi ok. 90% przypadków;
 - ✓ Występuje głównie w górnej/środkowej części narządu.
- ✓ **Gruzołową** (postać rozwijająca się w dolnej części przełyku)
 - ✓ Powstaje z komórek pełniących funkcję gruczołową, wydzielniczą;
 - ✓ Stanowi pozostałe 10% przypadków;
 - ✓ około 75% lokalizuje się w części dolnej przełyku [31].

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [3].

2.2.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)

Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10 C16.0) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z nabłonka gruczołowego błony śluzowej połączenia żołądkowo-przełykowego o wzrastającej zachorowalności.

W klasyfikacji Siewerta wyróżnia się trzy typy raka połączenia przełykowo-żołądkowego:

- ✓ **Typ I:** guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej połączenia przełykowo-żołądkowego;
- ✓ **Typ II:** raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej połączenia przełykowo-żołądkowego;
- ✓ **Typ III:** raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej połączenia przełykowo-żołądkowego) [68].

Poszczególne **typy nowotworu** różnią się cechami patomorfologicznymi, a także etiologią i epidemiologią. Guzy typu I powstają przede wszystkim na podłożu choroby refluksowej, a guzy typu III są typowymi rakami żołądka. W praktyce klinicznej najważniejsze znaczenie ma charakterystyka tworzenia przerzutów do węzłów chłonnych przez poszczególne **typy nowotworu** [37].

2.3. Etiopatogeneza

2.3.1. Rak przełyku

Patogeneza raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego jest odmienna, jedyne wspólne czynniki ryzyka to **palenie tytoniu** (silniejszy wpływ na ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego) i **przebyta radioterapia** [44].

Głównymi czynnikami powodującymi występowanie **raka płaskonabłonkowego przełyku** są nadużywanie alkoholu i niski status społeczno-ekonomiczny [47, 44]. Natomiast w przypadku **gruczołakoraka** głównym czynnikiem ryzyka jest refluks żołądkowo-przełykowy i zmiana określana mianem przełyku Barretta [44].

Czynnikiem ryzyka raka przełyku w zależności od typu raka są:

Typ płaskonabłonkowy

- ✓ palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu (w ok. 90% przypadków);
- ✓ przebyte wcześniej leczenie z powodu raka płaskonabłonkowego okolicy głowy i szyi lub płuca;

- ✓ oparzenie przełyku (kwasami lub zasadami) – w przypadku poparzenia przełyku dochodzi do 8-krotnego wzrostu ryzyka zachorowania;
- ✓ achalazja przełyku – choroba polegająca na zaburzeniach rozkurczu dolnego zwieracza przełyku, zwiększa 30-krotnie ryzyko wystąpienia raka tego narządu;
- ✓ zespół Plummera-Vinsona – zespół objawów wynikający z niedoboru żelaza, obejmujący niedokrwistość oraz zapalenie zanikowe języka i przełyku, zwiększający ryzyko zachorowania 8-krotnie;
- ✓ genetycznie uwarunkowaną hiperkeratozę dłoni i stóp, zwiększająca ryzyko zachorowania 8-krotnie [31, 63].

Typ gruczołowy

- ✓ choroba refluksowa;
- ✓ przełyk Barreta, czyli stan, w którym dochodzi do zastąpienia prawidłowego nabłonka płaskiego dolnej części przełyku przez niewystępujący w tym miejscu w warunkach fizjologicznych nabłonek jelitowy lub żołądkowy. Uszkodzenie nabłonka jest związane z drażniącym działaniem treści żołądkowej, która w pewnych stanach chorobowych jest zarzucana do przełyku;
- ✓ otyłość;
- ✓ nikotynizm
- ✓ przebyte napromienianie śródpiersia (radioterapia);

Nie stwierdzono natomiast związku z chorobą alkoholową [31, 63].

Ponadto, niezależnie od typu histologicznego raka przełyku, do najważniejszych czynników ryzyka należą:

- ✓ wiek, nowotwory przełyku rzadko występują poniżej 55. roku życia;
- ✓ płeć – mężczyźni chorują częściej [44].

2.3.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)

W przypadku **raka połączenia przełykowo-żołądkowego** główne czynniki ryzyka to: choroba refluksowa przełyku, otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz niski wskaźnik infekcji *Helicobacter pylori* [60].

Badania epidemiologiczne i molekularne wskazują, iż rak części proksymalnej żołądka (wpustu) i rak pozostałej części żołądka stanowią dwie odrębne jednostki biologiczne. Nowotwór rozwijający się w okolicy przedodźwiernikowej częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2:1), u osób rasy czarnej, w grupach o niskim poziomie socjoekonomicznym i w krajach rozwijających się. Z kolei raki wpustu występują 5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz dwukrotnie częściej u osób rasy białej niż czarnej. Stwierdzono również, że rak proksymalnej części żołądka częściej jest rozpoznawany u osób lepiej wykształconych i o wyższym poziomie socjoekonomicznym. Z niejasnych przyczyn infekcja *H. pylori* stanowi istotny czynnik ryzyka w rozwoju raka poza wpustem [66].

2.4. Obraz kliniczny i przebieg choroby

2.4.1. Rak przełyku

Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu przełyku jest **rak płaskonabłonkowy** występujący w **około 90%** przypadków (głównie w górnej i środkowej części przełyku), pozostałe 10% stanowi **rak gruczołowy** głównie w dolnej części przełyku [31, 44]. Częstość występowania raka gruczołowego przełyku rośnie głównie w dystalnej części przełyku i okolicy wpustu, rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczołowego, którego występowanie ma związek z zarzucaniem treści żołądkowej do przełyku (tzw. przełyk Barretta) [44].

Około 60% przypadków raka płaskonabłonkowego ma postać polipowatą, 25% – wrzodziejącą, 15% – płaską (śródścienną) [47]. Rak płaskonabłonkowy przełyku występuje najczęściej w części środkowej (około 50% przypadków) i części dolnej (około 45% przypadków wraz z rakiem typu gruczolowego). Umieszczenie raka w tych częściach przełyku wymaga leczenia chirurgicznego. W górnej części przełyku rak występuje jedynie u około 2% do 5% chorych.

Mięsakoraki, nowotwory neuroendokrynogenne, jak również rak drobnokomórkowy oraz czerniak występują niezwykle rzadko [31].

Obserwowany jest obecnie trend w kierunku zmniejszenia liczby zachorowań na raka płaskonabłonkowego przy jednoczesnym wzroście częstości występowania raka gruczolowego [31].

Rak przełyku przez długi czas przebiega bezobjawowo. Dolegliwości pojawiają się kiedy dochodzi do zwężenia przełyku, które powoduje utrudnione połykanie pokarmów stałych (dysfagia), niezamierzone zmniejszenie masy ciała i ból towarzyszący połykaniu kęsów pokarmu (odynofagia). Do rzadziej występujących objawów choroby należą: duszność, kaszel, chrypka oraz ból w klatce piersiowej za mostkiem. Postęp choroby prowadzi do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu. W przypadku obecności przerzutów w przebiegu raka przełyku występują objawy związane z narządem, który został zajęty przez przerzuty. W związku z powyższym może dojść do powiększenia węzłów chłonnych, zwłaszcza nad lewym obojczykiem (węzeł Virchowa), powiększenia wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej [47, 44].

W przypadku 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji/*raka in situ*/ raka naciekającego w krtani i/lub oskrzelach [44].

2.4.2. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)

W przypadku **raka połączenia przełykowo-żołądkowego** typowe objawy wskazujące na poważne zaawansowanie choroby to: upośledzenie przełykania (dysfagia), ból przy przełykaniu (odynofagia), chudnięcie oraz ból w klatce piersiowej promieniujący do pleców czy krwioplucie [38].

Wczesne dolegliwości pod postacią uczucia przeszkody przy przełykaniu, pieczenia lub okresowego pobolewania są bardzo niecharakterystyczne. Uważa się, że istotna klinicznie dysfagia w stosunku do pokarmów stałych ujawnia się dopiero, gdy dochodzi do zwężenia światła przełyku o połowę, zatem zmiany wczesne, nienaciekające całego obwodu przełyku mogą długo nie dawać niepokojących dolegliwości. Pacjenci z chorobą refluksową, obserwowani z powodu choroby Barreta są poddawani częstszym badaniom diagnostycznym i mają większą szansę na rozpoznanie nowotworu we wczesnym stadium [38].

2.5. Rozpoznanie choroby

Oprócz zebrania wywiadu oraz zbadania pacjenta, podającego objawy wskazujące na występowanie raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, lekarz kieruje na badania dodatkowe, które są niezbędne do potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania.

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych. Objawy wczesne są niespecyficzne. Nowotwór we wczesnym stadium jest rozpoznawany u części chorych z objawową chorobą refluksową, u których wykonywana jest endoscopia. Objawami zaawansowanego raka przełyku są postępująca dysfagia dla pokarmów stałych, odynofagia (bolesne przełykanie) oraz chudnięcie. Rozpoznanie wczesnych postaci wymaga użycia wysokiej jakości sprzętu endoskopowego, z zastosowaniem barwienia płynem Lugola (w raku płaskonabłonkowym). Możliwe jest również stosowanie technik poprawy obrazowania (np. NBI, *narrow band imaging*) [34].

Charakterystyka badań wykorzystywanych w diagnostyce raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego:

- ✓ **Endoskopia**, będąca podstawową metodą diagnostyczną; umożliwiającą wykrycie zmiany płaskiej w błonie śluzowej, owrzodzenia, guza wpuklającego się do przełyku, usztywnienia ściany spowodowanego naciekiem lub zwężenia światła przełyku oraz pobranie materiału do badania histologicznego. Badanie to polega na wprowadzeniu przez usta do przełyku wąskiej giętkiej rurki, za pomocą której lekarz może obejrzeć błonę śluzową przełyku oraz w razie potrzeby pobrać materiały do badania mikroskopowego. Podczas endoskopii często stosuje się specjalne metody ułatwiające lekarzowi dostrzeżenie wczesnych zmian nowotworowych w obrębie nabłonka wyścielającego wnętrze przełyku (np. użycie odpowiedniego barwnika lub obrazowanie z użyciem światła o odpowiedniej długości fali) [47, 38].
- ✓ **Endosonografia (EUS)**, umożliwiająca ocenę głębokości penetracji guza w ścianie przełyku i sąsiadujących struktur oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, a także wykonanie celowanej biopsji cienkoigłowej powiększonego węzła chłonnego [44]. Za pomocą endosonografii można także ocenić okołoprzełykowe węzły chłonne, a nawet wykonać ich biopsję). To bardzo istotne informacje, na ich podstawie dokonuje się tzw. oceny zaawansowania miejscowego raka [47].
- ✓ **TK i PET-TK** służące do oceny zaawansowania choroby.
- ✓ **RTG** przełyku z kontrastem, metoda bardzo rzadko stosowana (głównie w przypadkach zwężenia uniemożliwiającego przejście endoskopem). W razie dysfagii należy użyć środka cieniującego rozpuszczalnego w wodzie, ze względu na ryzyko zachłyśnięcia [44].

2.6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu

Systemem służącym do oceny zaawansowania nowotworów przełyku oraz nowotworów połączenia żołądkowo-przełykowego jest klasyfikacja TNM, składająca się z 3 parametrów (cech rozpoznania) opisujących nowotwór:

- ❖ **Cecha T (ang. tumor)** czyli guz, określa wielkość i rodzaj zmiany miejscowej;
- ❖ **Cecha N (ang. nodules)** opisuje zajęcie węzłów chłonnych;
- ❖ **Cecha M (ang. metastases)** oznacza przerzuty do odległych narządów.

Należy podkreślić, iż zaawansowanie **raka połączenia przełykowo-żołądkowego** jest stopniowane jak w przypadku **raka przełyku**, jeśli epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości mniejszej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego, a część jego masy znajduje się w przełyku. Natomiast zaawansowanie raka połączenia przełykowo-żołądkowego jest stopniowane jak w przypadku **raka żołądka**, jeśli epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub gdy epicentrum guza zlokalizowane jest w odległości mniejszej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego, ale guz nie wnika do przełyku. Jest to istotne ze względu na różnice klasyfikacyjne. W raku przełyku stopień dojrzałości histologicznej raka jest traktowany jako ważny czynnik prognostyczny (*stage groups* IA, IB i IIA). W raku żołądka i przełyku inaczej klasyfikuje się cechę N w zależności od liczby węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo [68].

Klasyfikację TNM dla raka przełyku oraz raka żołądka w oparciu o 8. Edycję UICC przedstawiono w poniższych tabelach [49, 50].

Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg. TNM /IUAC (8. Edycja UICC – 2018) [49, 50]

T (TUMOR) - GUZ PIERWOTNY NOWOTWORU		
	Rak przełyku [49]	Rak żołądka [50]
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się obecności guza pierwotnego	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>) dysplazja wysokiego stopnia	rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>) – rak nienaciekający blaszki właściwej błony śluzowej, dysplazja wysokiego stopnia
T1	guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej lub guz nacieka warstwę podśluzową	guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową
T1a	guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej	guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1b	guz nacieka warstwę podśluzową	guz nacieka warstwę podśluzową
T2	guz nacieka warstwę mięśniową właściwą	guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	guz nacieka przydanek przełyku	guz nacieka warstwę podsurowicówkową
T4	guz nacieka sąsiadujące struktury	guz nacieka otrzewną trzewną lub sąsiednie struktury tkankowe
T4a	guz nacieka pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum	guz nacieka otrzewną trzewną
T4b	guz nacieka aortę, trzon kręgu, tchawicę	guz nacieka sąsiednie struktury tkankowe*
N (LYMPH NODES) - STAN REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH		
	Rak przełyku [49]	Rak żołądka [50]
Nx	nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	1–2 regionalne węzły chłonne	przerzuty w 1–2 regionalnych węzłach chłonnych
N2	3–6 regionalnych węzłów chłonnych	przerzuty w 3–6 regionalnych węzłach chłonnych
N3	7 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych	przerzuty w 7 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
N3a	-	przerzuty w 7–15 regionalnych węzłach chłonnych
N3b	-	przerzuty w 16 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
M (METASTASES) - PRZERZUTY ODLEGŁE		
	Rak przełyku [49]	Rak żołądka [50]
M0	brak przerzutów odległych	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe	występują przerzuty odległe, w tym przerzuty do otrzewnej, dodatnie badanie cytologiczne płynu z otrzewnej, przerzut do sieci większej niestanowiący bezpośredniego nacieku guza pierwotnego
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA	Rak płaskonabłonkowy przełyku	Rak gruczołowy przełyku

- OCENA KLINICZNA		
Stopień 0	Tis N0 M0	Tis N0 M0
Stopień I	T1 N0, N1 M0	T1 N0, N1 M0
Stopień II	T2 N0, N1 M0	-
	T3 N0 M0	-
Stopień IIA	-	T1 N1 M0
Stopień IIB	-	T2 N0 M0
Stopień III	T1, T2 N2 M0	T2 N1 M0
	T3 N1, N2 M0	T3, T4a N0, N1 M0
Stopień IVA	T4a, T4b N0, N1, N2 M0	T1-T4a N2 M0
	każdy T N3 M0	T4b N0, N1, N2 M0
	-	każdy T N3 M0
Stopień IVB	każdy T każdy N M	każdy T każdy N M1
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA - OCENA PATOLOGICZNA	Rak płaskonabłonkowy przełyku [49]	Rak gruczołowy przełyku [49]
Stopień 0	Tis N0 M0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1a N0 M0	T1a N0 M0
Stopień IB	T1b N0 M0	T1a N0 M0
Stopień IIA	T2 N0 M0	T2 N0 M0
Stopień IIB	T1 N1 M0	T1 N1 M0
	T3 N0 M0	T3 N0 M0
Stopień IIIA	T1 N2 M0	T1 N2 M0
	T2 N1 M0	T2 N1 M0
Stopień IIIB	T2 N2 M0	T2 N2 M0
	T3 N1, N2 M0	T3 N1, N2 M0
	T4a N0, N1 M0	T4a N0, N1 M0
Stopień IVA	T4a N2 M0	T4a N2 M0
	T4b każdy N M0	T4b każdy N M0
	każdy T N3 M0	każdy T N3 M0
Stopień IVB	każdy T każdy N M1	każdy T każdy N M1
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA ŻOŁĄDKA - OCENA KLINICZNA [50]		
Stopień 0	Tis N0 M0	

Stopień I	T1, T2 N0 M0
Stopień IIA	T1, T2 N1, N2, N3 M0
Stopień IIB	T3, T4a N0 M0
Stopień III	T3, T4a N1, N2, N3 M0
Stopień IVA	T4b każdy N M0
Stopień IVB	każdy T każdy N M1
STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA RAKA ŻOŁĄDKA - OCENA PATOLOGICZNA [50]	
Stopień 0	Tis N0 M0
Stopień IA	T1 N0 M0
Stopień IB	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stopień IIA	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stopień IIB	T1 N3a M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4a N0 M0
Stopień IIIA	T2 N3a M0
	T3 N2 M0
	T4a N1, N2 M0
	T4b N0 M0
Stopień IIIB	T1, T2 N3b M0
	T3, T4a N3a M0
	T4b N1, N2 M0
Stopień IIIC	T3, T4a N3b M0
	T4b N3a, N3b M0
Stopień IV	każdy T każdy N M1

*Sąsiednie struktury tkankowe: śledziona, okrężnica poprzeczna, wątroba, przepona, trzustka, powłoki jamy brzusznej (otrzewna ścienna), nerka, nadnercze, jelito cienkie

2.6.1. Stan sprawności [45, 46]

Wybór właściwego sposobu leczenia pacjentów, jak również określenie rokowania ułatwia ocenę stanu ogólnego pacjentów. Niniejsza skala służy przede wszystkim do oceny sprawności fizycznej, ale także jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową.

Do najczęściej stosowanych skal do oceny stanu sprawności pacjentów należą:

- ✓ Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG);
- ✓ Skala sprawności wg Karnofsky'ego.

Tabela 4. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnofsky'ego [45, 46]

Skala ECOG		Skala Karnofsky'ego	
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	Stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
		90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
		50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	Zgon	0	Zgon

2.7. Powikłania

Do możliwych powikłań związanych z rakiem przełyku należy przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką. Wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych rozwija się zapalenie płuc [44].

2.8. Rokowanie

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana w stadium zaawansowanym, w związku z powyższym rokowanie jest niekorzystne [47]. W momencie początkowej diagnozy już u około 50% pacjentów z rakiem przełyku występują przerzuty [24]. Czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a **średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5–10% [47, 44]**.

Rokowanie jest lepsze we wczesnych zmianach ograniczonych do nabłonka (5-letnie przeżycie wynosi około 90%). Zajęcie przez nowotwór błony podśluzowej zmniejsza przeżycie 5-letnie do 50% chorych, zaś w przypadku

przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych do poniżej 20% [49]. W przypadku raka przełyku z przerzutami wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi mniej niż 5% [24].

Przerzutowy rak przełyku jest chorobą o niekorzystnym rokowaniu, zwłaszcza u chorych, spełniających następujące kryteria: podeszły wiek, lokalizacja guza w dolnej trzeciej części przełyku, guzy dużego rozmiaru i wysokiego stopnia zaawansowania, zły stan sprawności, liczne miejsca przerzutów i obecność przerzutów do kości [24].

Jedyną skuteczną metodą leczenia chorych na raka połączenia przełykowo-żołądkowego jest nadal radykalna resekcja. Słuszność takiego postępowania potwierdzają wyniki wielu badań oceniających odsetek 5-letniego przeżycia w zależności od doszczętności wycięcia nowotworu. Po wykonaniu resekcji R0 przeżycie 5-letnie sięga 24-49%, natomiast po resekcji R1 zmniejsza się do 0-11% [2].

2.9. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.9.1. Dane światowe

Chorobowość

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych [31]. Rak przełyku jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet, jak również mężczyzn [10].

Najczęstszym typem histopatologicznym nowotworu przełyku jest rak płaskonabłonkowy występujący u około 90% przypadków, pozostałe 10% stanowi rak gruczołowy [31].

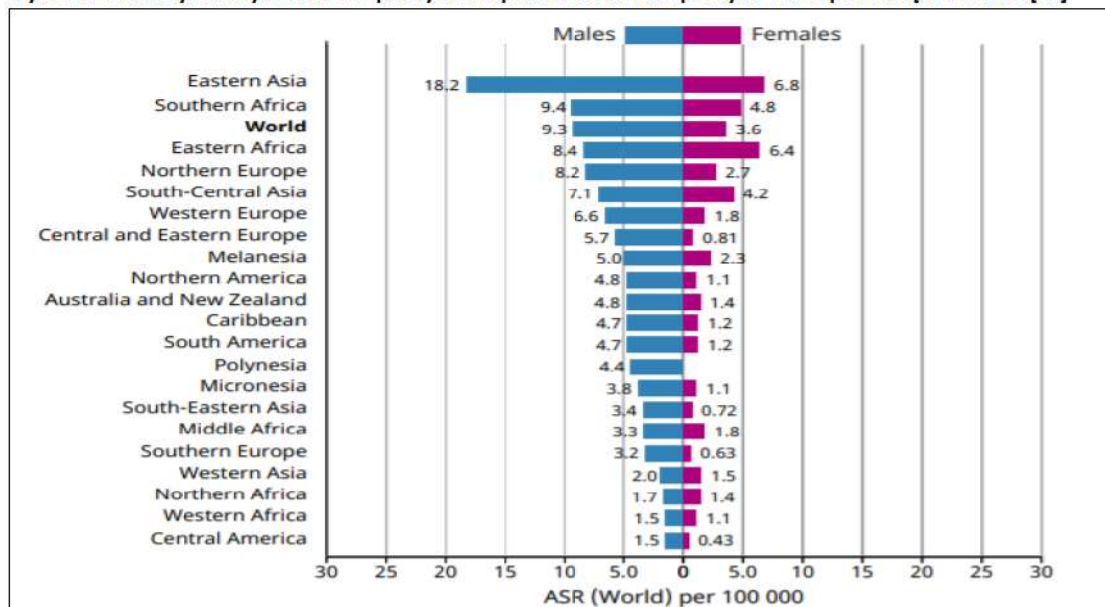
W oparciu o dane przedstawione na stronie *World Cancer Research Fund International* rozpowszechnienie raka przełyku w 2020 roku na świecie wynosiło 604,100 przypadków. Standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości na raka przełyku ogółem wynosiła 6,3/100 000 [52].

W oparciu o dane przedstawione w publikacji *Arnold 2014* rozpowszechnienie płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) na świecie w 2012 roku wynosi 389 000 przypadków [4].

Zapadalność

W oparciu o dane przedstawione na stronie *World Cancer Research Fund International* rozpowszechnienie raka przełyku w 2020 roku na świecie wynosiło 604,100 przypadków. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku ogółem wynosił 6,3/100 000 [52].

Wykres 1. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku – dane pochodzące z 2020 r. [25]

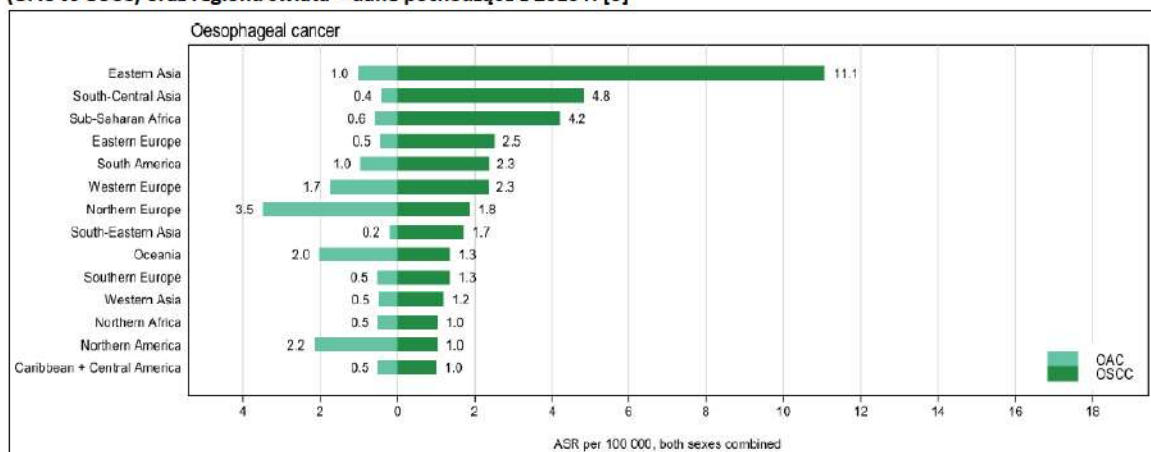


Zapadalność na raka przełyku jest bardzo zróżnicowana w zależności od regionu i wynosi odpowiednio: 79,7% w Azji, 8,8% w Europie oraz 3,4% w Ameryce Północnej [25].

W 2018 roku zapadalność na raka przełyku na świecie wynosiła 572 000 przypadków, przy czym gruczolowy rak przełyku występował u 85 000 pacjentów (standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności wynosił 0,9/100 000 przypadków), natomiast zapadalność na płaskonabłonkowego raka przełyku (OSCCs) wynosiła 482 000 przypadków (standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności wynosił 5,3/100 000 przypadków [5]).

Dane dotyczące zapadalności na raka przełyku w zależności od typu histologicznego oraz rejonu geograficznego przedstawiono poniżej.

Wykres 2. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku w zależności od typu histologicznego (OAC vs OSCC) oraz regionu świata – dane pochodzące z 2018 r. [5]



Dane dotyczące zapadalności w przypadku raka połączenia żołądkowo-przełykowego jako odrębnej jednostki chorobowej nie są dostępne w bazie GLOBOCAN.

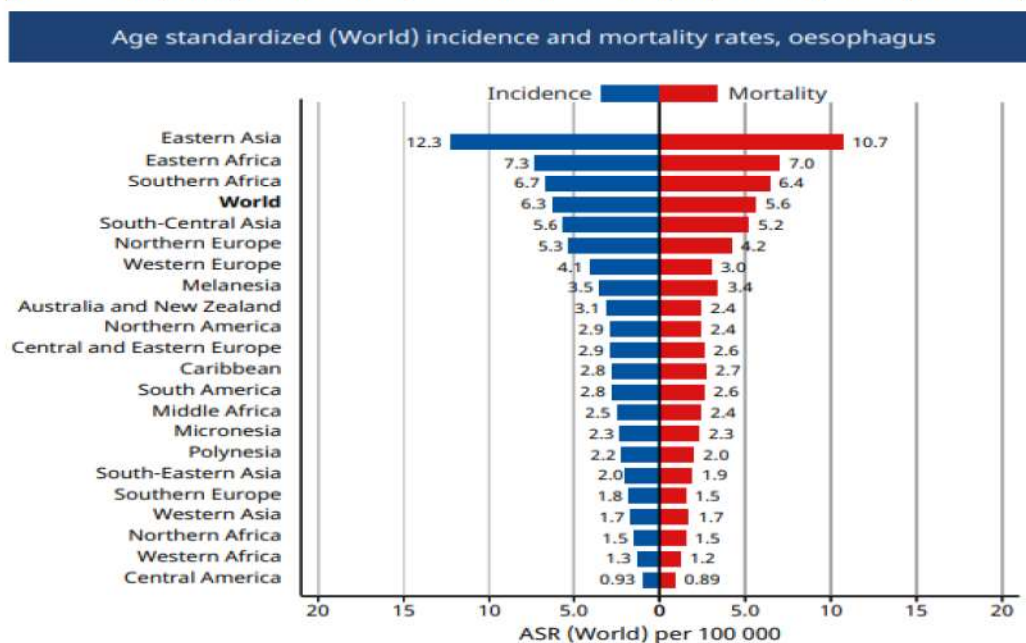
Rak połączenia żołądkowo-przełykowego jest zgrupowany z rakiem żołądka, dla którego zapadalność w 2020 r. wynosiła 1 089 103 (5,6%) [10]. Rak żołądka pod kątem lokalizacji dzieli się na raka wpustu (ang. *cardia gastric cancer*, CGC), inaczej raka części proksymalnej oraz raka pozostałej części żołądka poza wpustem (ang. *non-cardia gastric cancer*, NCGC), inaczej raka części dystalnej. W oparciu o dane z bazy *Cancer Incidence in Five Continents Vol. XI* w publikacji *Arnold 2020* oszacowano, iż wśród wszystkich przypadków z rakiem żołądka w bazie *GLOBOCAN* w 2018 r. **181 000** przypadków dotyczyło raka wpustu, natomiast 853 000 przypadków odnosiło się do raka pozostałej części żołądka poza wpustem [5]. Biorąc pod uwagę, iż rak części wpustowej żołądka powstaje blisko połączenia przełykowo-żołądkowego, dane te obrazują epidemiologię raka połączenia żołądkowo-przełykowego.

Śmiertelność

Nowotwór przełyku był przyczyną śmierci u 544 076 osób (5,5%) [2510]. Ponad 80% zgonów przypada na kraje rozwijające się, głównie Afrykę Wschodnią i Południową oraz Azję Wschodnią [30]. Natomiast rak żołądka był przyczyną śmierci u 768 793 osób (7,7%) [25].

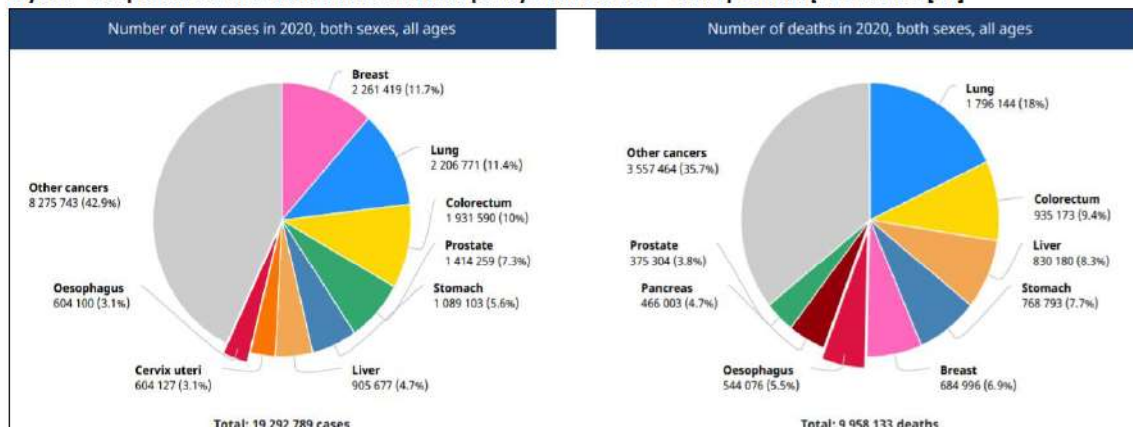
Standaryzowany wiekiem współczynnik śmiertelności z powodu raka przełyku, uwzględniający rejony geograficzne przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Standaryzowany wiekiem współczynnik śmiertelności na raka przełyku – dane pochodzące z 2020 r. [25]



Podsumowując, dane dotyczące zapadalności oraz śmiertelności z powodu raka przełyku na świecie w oparciu o najbardziej aktualne dane (pochodzące z 2020 r.) przedstawiono poniżej.

Wykres 4. Zapadalność oraz śmiertelność na raka przełyku na świecie – dane pochodzące z 2020 r. [25]



2.9.2. Dane polskie

Chorobowość

Według danych dostępnych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), najczęstszą postacią raka przełyku jest rak płaskonabłonkowy, występujący u ok. 90% przypadków. Pozostałe 10% stanowi rak gruczolowy. Nowotwory przełyku ponad 4-krotnie częściej występują u mężczyzn, niż u kobiet. Obserwowany jest obecnie trend w kierunku zmniejszenia liczby zachorowań na raka płaskonabłonkowego przy jednoczesnym wzroście częstości występowania raka gruczolowego [31].

Zapadalność

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku wyniosła łącznie 1 470 (1 139 nowych przypadków wśród mężczyzn oraz 331 wśród kobiet) [33].

Standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł kolejno 3,49/100 000 wśród mężczyzn oraz 0,76/100 000 mieszkańców wśród kobiet [33].

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu nowotworu przełyku w 2019 roku w Polsce wyniosła łącznie 1645 przypadków, tj. 1311 przypadki wśród mężczyzn i 334 przypadków u kobiet [33].

Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi kolejno 3,93/100 000 mieszkańców wśród mężczyzn oraz 0,72/100 000 wśród kobiet [33].

Dane dotyczące raka połączenia żołądkowo-przełykowego jako odrębnej jednostki chorobowej nie są dostępne w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Dostępne są wyłącznie dane odnoszące się do raka żołądka, który nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Narząd ten składa się z wpustu, dna, trzonu i odźwiernika. Nowotwór może rozwinąć się w każdej z nich, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%) [32]. Przyjmuje się, że pierwotne ognisko nowotworu połączenia żołądkowo-przełykowego powinno być umiejscowione w polu anatomicznym sięgającym 5 cm powyżej i poniżej zdefiniowanego endoskopowo wpustu żołądka [37].

2.9.3. Wielkość populacji docelowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2.10. Obciążenie społeczno – ekonomiczne oraz niezaspokojone potrzeby

Obciążenie społeczno – ekonomiczne rakiem przełyku oraz rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego jest duże ze względu na agresywny przebieg choroby.

Rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych typów nowotworu, przebiegającym przez długi czas bezobjawowo. Dolegliwości pojawiają się, kiedy dojdzie do zwężenia przełyku, które powoduje utrudnione połykanie pokarmów – najpierw stałych, a następnie płynnych. Najczęstsze objawy to trudności z przelaniem pokarmów stałych (tzw. dysfagia), niezamierzone zmniejszenie masy ciała i ból towarzyszący połykaniu kęsów pokarmu (tzw. odynofagia) [47].

W przypadku aż 45%-76% pacjentów, w momencie rozpoznania choroby występują przerzuty regionalne oraz odległe [16]. U około 72% pacjentów, u których po raz pierwszy zdiagnozowano guzy kwalifikujące się do resekcji, występują przerzuty choroby. Rak przełyku charakteryzuje się częstymi wznowami choroby [47].

Rokowanie wśród pacjentów z rakiem przełyku jest złe. Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie 5–10% [31, 44].

Brak w Polsce badań przesiewowych w kierunku wczesnej diagnostyki raka przełyku [31] wskazuje na obecność niezaspokojonej potrzeby w tym zakresie.

2.10.1. Adjuwantowa terapia raka przełyku lub GEJ

Pomimo poprawy w dostępie do kompleksowego leczenia, ryzyko nawrotu po resekcji pozostaje wysokie w przypadku miejscowo zaawansowanej choroby. Neoadjuwantowa chemioradioterapia, po której następuje resekcja i obserwacja stanowią standardowe leczenie niezależnie od histologii. Natomiast okołooperacyjna chemioterapia jest alternatywną opcją leczenia wyłącznie dla pacjentów z gruczolakorakiem przełyku oraz rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego [65, 61, 70]. Celem leczenia jest zapobieganie nawrotom choroby, jednak przy leczeniu z zastosowaniem standardowej terapii utrzymuje się wysokie ryzyko nawrotów [45].

Zgodnie z wynikami badań klinicznych około 75% (zakres 71-81%) pacjentów po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji guza nie uzyska patologicznej, całkowitej odpowiedzi na leczenie (pCR) [8, 9, 86, 93, 95, 96]. Status pCR jest czynnikiem wpływającym na ryzyko nawrotu choroby. Pacjenci, którzy nie uzyskali patologicznej całkowitej odpowiedzi na leczenie, mają większe ryzyko nawrotu w porównaniu z tymi, którzy uzyskali pCR (42% vs 17%) [78]

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są słabe wśród pacjentów z resztkową chorobą patologiczną po neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji. W grupie tej odsetek przeżycia pięcioletniego wynosi 17-41%, podczas gdy przy całkowitej odpowiedzi na leczenie kształtuje się na poziomie 50-52% [8, 86]. Pacjenci z brakiem pCR z przerzutami do węzłów chłonnych mają jeszcze gorsze rokowanie, z medianą OS wynoszącą tylko 9 miesięcy [86].

Standardowy czas chemioterapii w połączeniu z radioterapią wynoszący 6 tygodni jest krótszy w porównaniu do chemioterapii stosowanych w innych nowotworach przewodu pokarmowego, a dawki substancji czynnych podczas radioterapii są niższe (suboptymalna ekspozycja na chemioterapię).

Terapia „trójmodalna” jest znacznym obciążeniem dla pacjentów, którzy pozostają wrażliwi po przejściu neoadiuwantowej chemioradioterapii i resekcji, dlatego potencjalna terapia uzupełniająca powinna cechować się możliwym do opanowania profilem bezpieczeństwa i nie mieć wpływu na dalsze obniżenie się jakości życia chorych.

2.10.2. Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Wysoka ekspresja PD-L1 występuje u ponad 40% pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku. W tej grupie pacjentów ekspresja PD-L1 związana jest z gorszym 5-letnim przeżyciem i wynosi 25%, w porównaniu do 40% u pacjentów, którzy nie wykazują ekspresji PD-L1 [75]. Wyniki te wskazują na niezaspokojoną potrzebę w zakresie dostępu do nowych terapii skierowanych do pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku z wysoką ekspresją PD-L1.

W zaawansowanej postaci płaskonabłonkowego raka przełyku, zarówno polskie, jak również zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują na chemioterapię jako opcję terapeutyczną rekomendowaną w przedmiotowym wskazaniu [34, 65]. Wyniki stosowanych obecnie metod chemioterapii są niezadawalające. Wynika to ze znacznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz jej niewielkiej wrażliwości na dostępne obecnie dla pacjentów opcje terapeutyczne takie jak radioterapia i chemioterapia [31].

Nowotwór przełyku, rozpoznawany najczęściej w zaawansowanym stadium prowadzi do dysfagii, jak również bólu związanego z trudnościami w połykaniu pokarmów, prowadząc w konsekwencji do niedożywienia oraz wyniszczenia organizmu [31], co bezpośrednio przekłada się na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC.

Istotny problem kliniczny, u chorych z zaawansowanym nowotworem stanowi znaczna toksyczność leczenia chemicznego, stanowiąca obecnie praktykę kliniczną w leczeniu zaawansowanego raka przełyku [65]. Jest to jeden z argumentów na stosowanie cytostatyków o możliwie ograniczonych działaniach niepożądanych, często w monoterapii. Należy podkreślić, że onkolog kliniczny często podejmuje trudną, ale słuszną decyzję odstąpienia od dalszego leczenia cytostatykami, na przykład w przypadku zaawansowanych nowotworów o niewielkiej wrażliwości na cytostatyki i ciężkiego stanu ogólnego chorych. Stosowanie chemioterapii jest wówczas związane z objawami niepożądanymi, które mogą znacznie obniżyć jakość życia chorych, natomiast odpowiedź terapeutyczna jest zazwyczaj znikoma i nie powoduje istotnego zmniejszenia masy guza i złagodzenia objawów ani nie wydłuża istotnie czasu przeżycia. Ponadto, leczenie chemiczne może powodować wiele objawów niepożądanych (głównie hematologicznych oraz ze strony układu pokarmowego), występujących w krótkim czasie po podaniu cytostatyków lub też po dłuższym czasie od zakończenia leczenia [13], wpływając istotnie na pogorszenie jakości życia pacjentów z ESCC.

Stres psychiczny związany z brakiem świadomości społecznej oraz brakiem grup wsparcia dla pacjentów z rakiem przełyku, stygmatyzacją społeczną oraz obwinianiem się pacjentów o przyczyny choroby negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów [57].

Specyfika choroby, stan zaawansowania ESCC będący przedmiotem analizy (zaawansowany nieoperacyjny nawrotowy lub przerzutowy rak przełyku), jak również stosowana obecnie chemioterapia (rekomendowana w wytycznych klinicznych), ze względu na swą toksyczność wpływa na pogarszanie jakości życia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby.

Zużycie zasobów w przypadku raka przełyku jest wysokie, co generuje wysokie koszty z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia. Koszty pośrednie związane z rakiem przełyku są również wysokie, a utrata produktywności spowodowana przedwczesną śmiercią ma znaczący wpływ na społeczeństwo [26, 94, 48].

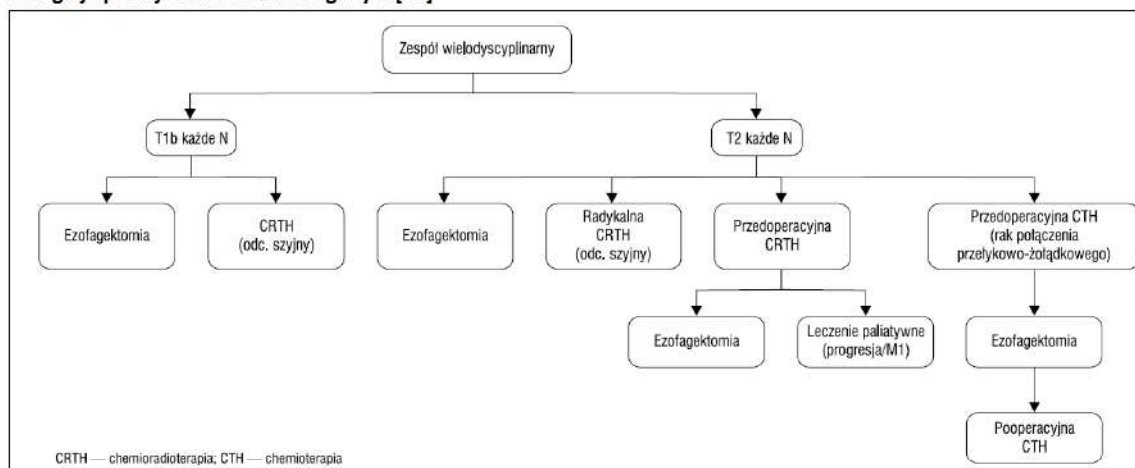
2.11. Aktualne postępowanie medyczne

2.11.1. Adjuwantowa terapia raka przełyku lub GEJ

2.11.1.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK)

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

Wykres 5. Postępowanie u chorych na raka przełyku T1b-4a N0-3 M0 w stanie sprawności umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym [34]



Niniejsze wytyczne nie rekomendują leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej z następową ezofagektomią.

Wytyczne wskazują jednak na leczenie pooperacyjne w GEJC oraz raku gruczolowym dolnej części przełyku. Zgodnie z wytycznymi „w przypadku raka gruczolowego połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej stosuje się przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię (CTH)”. Wytyczne wymieniają również jako alternatywne opcje terapeutyczne w raku gruczolowym dolnej części przełyku pooperacyjną CRTH lub okołopooperacyjną CTH zawierającą cisplatinę i fluorouracyl (FU) ± epirubicyna [34].

Podsumowując, zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK pochodzącymi z 2015 roku chemioradioterapia neoadjuwantowa z następującą po niej ezofagektomią pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym. Wytyczne nie rekomendują leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej z następującą ezofagektomią, niemniej jednak należy mieć na uwadze, iż zostały one sformułowane przed zarejestrowaniem leku Opdivo® w Europie w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (data rejestracji wskazania: EMA: 30 lipca 2021 r. [19], FDA: 20 maja 2021 r. [43]).

2.11.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej w tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego.

Tabela 7. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022</i> wersja 2.2022 [70]</p>	<p>W przypadku pacjentów z chorobą miejscową, we wczesnym stadium, rekomendowane są terapie endoskopowe, do których należy zaliczyć resekcję endoskopową, ablację oraz wycięcie przełyku. Leczenie ma na celu całkowite usunięcie tkanki nowotworowej i przednowotworowej.</p> <p>Terapia skojarzona jest zalecana w leczeniu lokoregionalnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego typu I i II.</p> <p>Neoadjuwantowa chemioradioterapia oraz resekcja są preferowanym podejściem w przypadku lokoregionalnego resekcyjnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego typu I i II, niezależnie od histologii.</p> <p>W przypadku chemioradioterapii neoadjuwantowej rekomendowane są (zalecenie kategorii 1) *: paklitaksel i karboplatyna, fluorouracyl i oksaliplatyna oraz fluorouracyl i cisplatyna.</p> <p>Do grudnia 2020 r. jedynym zalecanym postępowaniem pooperacyjnym była obserwacja. Obecnie opcją leczenia jest zastosowanie niwolumabu po neoadjuwantowej chemioterapii z resekcją R0 (nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo (ujemny margines chirurgiczny) i chorobą resztkową (zalecenie kategorii 1) *.</p> <p>Do innych rekomendowanych pooperacyjnych schematów leczenia należy kapecytabina i oksaliplatyna oraz fluorouracyl oraz oksaliplatyna.</p> <p>W ramach pooperacyjnej chemioradioterapii wymieniane są fluoropirymidyna (fluorouracyl lub cisplatyna) stosowana przed lub po chemoradioterapii opartej na fluoropirymidynie.</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016, 2019 [65, 20]</i></p>	<p>W przypadku bardzo wczesnego stadium choroby (T1aN0) wytyczne ESMO zalecają resekcję endoskopową, z radykalnym i przezklatkowym wycięciem przełyku [65].</p> <p>W Unii Europejskiej zalecenia w przypadku leczenia raka połączenia żołądkowo-przełykowego (wszystkie typy wg klasyfikacji Siewerta) początkowo odnosiły się do wytycznych leczenia raka przełyku [65]. Jednakże, zalecenia dotyczące leczenia raka połączenia żołądkowo-przełykowego IB zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych dotyczących diagnostyki, leczenia i obserwacji po leczeniu raka żołądka tj. w maju 2019 r. [20].</p> <p>W przypadku miejscowo zaawansowanej choroby zalecenia różnią się w zależności od histologii, jednakże neoadjuwantowa chemioradioterapia, po której następuje resekcja i obserwacja są odpowiednie dla miejscowo zaawansowanego/lokoregionalnego raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego, niezależnie od histologii.</p> <p>W płaskonabłonkowym raku przełyku, wytyczne ESMO zalecają neoadjuwantową chemioradioterapię lub radykalną chemioradioterapię.</p> <p>W neoadjuwantowej chemioradioterapii rekomendowany jest schemat: karboplatyna i paklitaksel z jednoczesną radioterapią na pięć tygodni przed operacją.</p> <p>W leczeniu standardowym w radykalnej chemioradioterapii zaleca się stosowanie 4 kursów cisplastyny i fluorouracylu w połączeniu z radioterapią. Alternatywnie można zastosować 6 cykli oksaliplatyny, fluorouracylu i kwasu folinowego (FOLFOX).</p> <p>Dla pacjentów z gruczolakorakiem przełyku rekomendowana jest okołooperacyjna chemioterapia lub neoadjuwantowa chemioradioterapia (obie opcje z jednakową siłą zaleceń).</p> <p>Zalecane schematy leczenia w przypadku okołooperacyjnej chemioterapii to schematy zawierające platynę i fluoropirymidynę przez okres 8–9 tygodni zarówno w fazie przedoperacyjnej, jak i pooperacyjnej.</p> <p>W leczeniu standardowym w przypadku chemioradioterapii w gruczolakoraku przełyku zaleca się stosowanie cisplastyny i fluorouracylu w połączeniu z radioterapią. Jednakże cotygodniowe (dwutygodniowe) schematy oksaliplatyny i fluorouracylu lub karboplatyny i paklitakselu z radioterapią są uznawane za opcje alternatywne o korzystnym profilu toksyczności.</p> <p>W przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołooperacyjna chemioterapia z zastosowaniem schematu FLOT (5-fluorouracyl/leukoworyna, oksaliplatyna, docetaksel) jest rekomendowana u pacjentów z resekcyjną chorobą w stadium IB lub wyższym. W innych</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>przypadkach raka połączenia żołądkowo-przełykowego postępowanie powinno być zgodne z wytycznymi dla w gruczolakoraka przełyku.</p> <p>Zalecenia dotyczące zaawansowanej/przerzutowej choroby różnią się w zależności od sytuacji klinicznej. Chemioterapia może być wskazana w przypadku leczenia paliatywnego, w szczególności u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku o dobrym stanie sprawności.</p> <p>Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka przełyku jest na ogół prowadzone zgodnie z zalecaniami dla raka żołądka.</p> <p>W przypadku raka płaskonabłonkowego przełyku wartość terapii paliatywnej nie jest jednoznacznie określona: skojarzenie oparte na cisplastynie wykazuje zwiększony wskaźnik odpowiedzi na leczenie, nie zaobserwowano natomiast wydłużenia przeżycia w porównaniu do monoterapii.</p>
<p>Alberta Health Service (Clinical Practice Guideline), 2021 (AHS) [6]</p>	<p>Wśród przedoperacyjnych schematów chemioterapii po których następuje resekcja guza wymieniany jest schemat CROSS (przedoperacyjna chemioradioterapia) – siła zaleceń: poziom 1.</p> <p>W niniejszych wytycznych jako rekomendowaną opcję terapeutyczną wymienia się pooperacyjną terapię adjuwantową z zastosowaniem niwolumabu. Jest to opcja terapeutyczna rekomendowana w oparciu o korzystne wyniki badania <i>CheckMate 577</i> (w niniejszym badaniu uczestniczyli pacjenci, u których w ramach przedoperacyjnej chemioradioterapii zastosowano schemat CROSS).</p>
<p>Japan Esophageal Society (JES) 2017 [61]</p>	<p>W wytycznych JES zaleca się resekcję endoskopową w przypadku zmian, które są ograniczone do warstwy śluzówki (T1a). Zmiany, które naciekają błonę podśluzową są często związane z przerzutami. W przypadku takich zmian w wytycznych zaleca się postępowanie dla leczenia zaawansowanego raka.</p> <p>Standardowym postępowaniem w przypadku resekcyjnego raka przełyku w stadium II/III jest chemioterapia neoadjuwantowa z zastosowaniem cisplastyny i fluorouracylu, po której następuje operacja. Istnieją dowody wskazujące na przydatność przedoperacyjnej chemioradioterapii.</p> <p>W randomizowanym, porównawczym badaniu <i>JCOG1109</i>, oceniano potencjalną wyższość (<i>superiority</i>) leczenia neoadjuwantowego z użyciem docetakselu z cisplastyną i fluorouracylem (DCF) oraz neoadjuwantowej chemioradioterapii (cisplastyna, fluorouracyl, radioterapia 41,4 Gy) nad obecnie stosowanym schematem neoadjuwantowym. W wytycznych japońskich JES nie ma obecnie porozumienia co do najbardziej odpowiedniego leczenia i procedury chirurgicznej dla raka połączenia przełykowo-żołądkowego.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym/nawrotowym rakiem przełyku leczeniem pierwszego rzutu w Japonii jest najczęściej leczenie skojarzone z zastosowaniem fluorouracylu i cisplastyny, a następnie taksanów lub innych leków w leczeniu drugiego rzutu.</p>

*Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa;
 kategoria 2A: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa;
 kategoria 2B: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.

Zarówno wytyczne ESMO oraz JES nie uwzględniają rekomendacji odnośnie adjuwantowej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), niemniej jednak może mieć to związek z późniejszą datą rejestracji produktu leczniczego Opdivo® w niniejszym wskazaniu.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi klinicznymi, tj. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w ramach adjuwantowej terapii raka przełyku lub GEJC rekomendowana do stosowania jest monoterapia niwolumabem po neoadjuwantowej chemioterapii z resekcją R0 (nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo -ujemny margines chirurgiczny) i chorobą resztkową (zalecenie kategorii 1). Niniejsza opcja terapeutyczna (niwolumab) jest również rekomendowana w wytycznych klinicznych opracowanych przez *Alberta Health Service* 2021.

2.11.3. Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

2.11.3.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK) [34]

Zasady leczenia chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (1 linia leczenia) opracowano na podstawie aktualnych polskich zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 r. (PTOK 2015) [34].

Zgodnie z zaleceniami PTOK 2015, u osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH). Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (<5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Kryteria braku możliwości wykonania resekcji są następujące:

- guzy T4b z naciekaniami serca, dużych naczyń, tchawicy lub innych narządów;
- guzy o dużych rozmiarach z przerzutami do węzłów chłonnych w wielu lokalizacjach, w połączeniu z podeszłym wiekiem lub złym stanem sprawności ogólnej chorego;
- guzy pierwotnie nieoperacyjne przy braku odpowiedzi (lub progresji) na leczenie przedoperacyjne;
- rak połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- chorzy z przerzutami odległymi (M1), w tym chorzy z przerzutami do pozaregionalnych węzłów chłonnych.

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy. Wskazaniami do radioterapii paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub bólu chorego w zaawansowanym stadium choroby. Przewagą radioterapii nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu. Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2–3 frakcji po 6–7 Gy w odstępach co tydzień.

Chemioterapia paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

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

W leczeniu raka gruczolowego przełyku stosuje się te same schematy CTH jak w terapii raka żołądka. Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem. W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku: najczęściej cisplatynę z fluorouracylem. Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania.

Skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Długo u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe [34].

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów: nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRTH (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CTH.

W ramach zastosowanego wyszukiwania odnaleziono tylko 1 wytyczne wydane przez polską organizację – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Mimio, że pochodzą one z 2015 roku, a więc nie uwzględniają najnowszych terapii, zdecydowano się na ich włączenie, ponieważ brak jest aktualniejszych danych.

Aktualne wytyczne PTOK 2015 nie uwzględniają zatem produktu leczniczego Opdivo®, który w kwietniu 2022 r. (tj. po dacie publikacji ww. wytycznych) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu (pierwsza linia leczenia u dorosłych z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku).

2.11.3.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

W poniższej tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku (1 linia leczenia).

Tabela 8. Przegląd zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 wersja 2.2022 [70]</i></p>	<p><u>Nowotwory przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego</u></p> <p>Nieoperacyjny, zaawansowany, nawracający lub przerzutowy rak przełyku lub pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego HER2 ujemnym – pierwsza linia leczenia systemowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oksaliplatyna jest preferowana ponad cisplatynę ze względu na mniejszą toksyczność. <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gruczolakorak z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab (kategoria 2A) ▪ Brak nadekspresji HER2: <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab u pacjentów z gruczolakarakiem (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥5; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <5); • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakarakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <10); • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakarakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <10); • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna u pacjentów z gruczolakarakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A); • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna u pacjentów z gruczolakarakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A) <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gruczolakorak z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A);

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A). ▪ Fluorouracyl i irinotekan (kategoria 2A); ▪ Paklitaksel z lub bez cisplatyny lub karboplatyny (kategoria 2A); ▪ Docetaksel z lub bez cisplatyny (kategoria 2A); ▪ Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kategoria 2A); ▪ Docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl (kategoria 2A); ▪ Docetaksel, karboplatyna i fluorouracyl (kategoria 2B). <hr/> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa;</p> <p>Kategoria 2A: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p> <p>Kategoria 2B: Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.</p>
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016 [65]</p>	<p><u>Postępowanie w przypadku raka przełyku</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych w stadium rozsiewu można rozważać zastosowanie różnych opcji leczenia paliatywnego (w zależności od sytuacji klinicznej). Brachyterapia może być najlepszym wyborem, bowiem nawet po zastosowaniu RT z pól zewnętrznych zapewnia lepszą długoterminową kontrolę dysfagii oraz mniejszą liczbę powikłań niż w przypadku implantacji metalowego stentu [I, B]. 2. W wybranej grupie chorych (w szczególności z rozpoznaniem raka gruczołowego oraz w dobrym stanie sprawności) zaleca się paliatywną chemioterapię [III, B]. 3. W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego (SCC) wartość paliatywnej chemioterapii jest mniej udowodniona niż w gruczolakoraku. W przypadku kombinacji opartych na cisplatynie obserwowano zwiększenie odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ale nie uzyskano wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią. Dlatego w takich przypadkach należy rozważyć najlepsze postępowanie wspierające (ang. <i>best supportive care</i> – BSC) lub paliatywną monochemioterapię [II, B]. <p>Nowsze schematy terapii, oparte na skojarzeniu oksaliplatyny/fluoropirymidyny stanowią alternatywę do klasycznego schematu chemioterapii, zawierającego cisplatynę oraz fluorouracyl. Infuzja fluorouracylu może zostać zastąpiona kapecytabiną (jeśli połknięcie tabletki nie stanowi zagrożenia dla pacjenta). Taksany są zalecane w skojarzeniu jako pierwsza linia leczenia lub jako monoterapia w drugiej linii leczenia.</p> <hr/> <p>Jakość dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych. II. Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych. III. Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych. IV. Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych. V. Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów. <p>Siła zalecenia</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie. B. Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>C. Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</p> <p>D. Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p> <p>E. Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania</p>
<p>Alberta Health Service Clinical Practice Guideline (AHS) 2021 [6]</p>	<p>W ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego, płaskonabłonkowego raka przełyku do preferowanych opcji terapeutycznych należy skojarzenie platyny z fluoropirymidyną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schematy łączone oparte na kapecytabinie (np.: ECX: epirubicyna/cisplatyna /kapecytabina; EOX: epirubicyna/oksalipłatyna/kapecytabina; CX: cisplatyna/ kapecytabina) charakteryzują się lepszym odsetkiem odpowiedzi i przeżyciem całkowitym w porównaniu z chemioterapiami łączonymi opartymi na fluorouracylu (np.: ECF: epirubicyna/cisplatyna/fluorouracyl; EOF: epirubicyna/oksalipłatyna/fluorouracyl; CF: cisplatyna/fluorouracyl). ▪ ECX (epirubicyna/cisplatyna/kapecytabina) podaje się w cyklach trzytygodniowych, w których pierwszego dnia podaje się epirubicynę i cisplatynę. Kapecytabina jest podawana przez dwadzieścia jeden kolejnych dni. ▪ Jeśli pacjent nie toleruje leków doustnych, ale jest kandydatem do chemioterapii paliatywnej, należy rozważyć ECF (epirubicyna /cisplatyna /fluorouracyl). Jest ona podawana w cyklach trzytygodniowych, tak jak ECX (epirubicyna/cisplatyna/ kapecytabina), ale zamiast kapecytabiny podaje się fluorouracyl. ▪ Chemioterapia oparta na oksaliplatynie jest uzasadnioną opcją. W porównaniu z cisplatyną oksaliplatyna wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. <p>Komentarz: badanie KEYNOTE-590 z zastosowaniem pembrolizumabu z chemioterapią cisplatyną i wlewem fluorouracylu w porównaniu z samą chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku wykazało obiecujące wyniki, głównie u chorych na raka płaskonabłonkowego. Pembrolizumab nie jest obecnie finansowany w tym wskazaniu w prowincji Alberta.</p>
<p>Japan Esophageal Society (JES) 2017 [61]</p>	<p>Standardową terapią stosowaną w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego oraz nawrotowego raka przełyku jest skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykazano, że terapia skojarzona wiąże się z jeszcze wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie niż monoterapia z zastosowaniem fluorouracylu, leków platynowych, taksanów, alkaloidów vinca. ▪ Jako dwulekowe terapie skojarzone stosuje się również skojarzenie nedaplatyny z fluorouracylem. ▪ Wykazano, że terapia skojarzona trzema lekami, docetaxelem podawanym w połączeniu z cisplatyną i fluorouracylem, jest wysoce skuteczna, a odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 60% jednak nie wiadomo, czy terapia ta może wydłużyć przeżycie całkowite. Do wymienianych terapii trójlekowych należą również skojarzenie doksorubicyny z cisplatyną i fluorouracylem.

CPS – Combined Positive Score

2.11.4. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono siedem rekomendacji dotyczących leczenia raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego: polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016, amerykańskie NCCN 2.2022, wytyczne prowincji Alberta AHS 2021 oraz japońskie JES 2017.

We wszystkich odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do niwolumabu (należącego podobnie jak pembrolizumab do grupy inhibitorów PD-1), co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji w leczeniu

pierwszej linii płaskonabłonkowego raka przełyku (FDA – maj 2022 r., EMA –kwiecień 2022 r.). A zatem, w okresie tworzenia ww. wytycznych, nie było opublikowanych jeszcze dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej produktu Opdivo® we wnioskowej populacji pacjentów.

Szczegółowa analiza polskich, jak również zagranicznych wytycznych klinicznych wskazuje, iż wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy klasyczny schemat chemioterapii, zawierający **fluoropirymidynę** (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz **platynę** (okaliplatinę lub cisplatinę) [34, 65, 70, 6, 61].

Wśród preferowanych schematów zalecanych przez najnowsze wytyczne NCCN 2022 oraz ASH 2021 w nowotworach z brakiem nadekspresji HER2 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wymieniono zastosowanie pembrolizumabu podawanego w skojarzeniu z fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatiną lub oksaliplatiną [70, 6].

3. INTERWENCJA [14]

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo® (substancja czynna: niwolumab) stosowany w:

- **monoterapii** (NIVO) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (wskazanie 1);
- **skojarzeniu z ipilimumabem** (NIVO+IPI) albo **w połączeniu z chemioterapią** zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny (NIVO+CHT) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ (wskazanie 2).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej interwencji zostały przedstawione na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo® (niwolumab) (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 10 maja 2022 r.) [14].

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 9. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14]

Informacje	Opdivo®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1
Kod ATC	L01FF01
Nazwa handlowa	Opdivo
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu, jedna fiołka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu, jedna fiołka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu)
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>4 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę. <u>10 ml koncentratu</u> w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę. <u>12 ml koncentratu</u> w fiołce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i niebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę. <u>24 ml koncentratu</u> w fiołce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i czerwonym, matowym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.
Numer pozwolenia	EU/1/15/1014/001

Informacje	Opdivo®
na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	19 czerwca 2015 r.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia adjuwantowa raka przełyku lub GEJ: 30 lipca 2021 roku [19] ▪ Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC: 5 kwietnia 2022 roku [18]
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Status refundacyjny w Polsce	<p>Lek finansowany w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki; ▪ B.100. Leczenie chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu; ▪ B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi; ▪ B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych; ▪ B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca.
Status refundacyjny w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aktualny brak finansowania we wnioskowanych wskazaniach w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

24 czerwca 2021 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię w sprawie rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej [42].

Z kolei, w dniu **24 lutego 2022** roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), uwzględniającego leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ w skojarzeniu z ipilimumabem lub w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [40, 41].

Pozytywna opinia dotycząca rozszerzenia wskazania o pierwszą linię leczenia była wydana w oparciu o wyniki badania CA209648 (*CheckMate 648*). W badaniu *CheckMate 648* uczestniczyło 970 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, który nie mógł być poddany resekcji chirurgicznej, powrócił lub rozprzestrzenił się. W badaniu skojarzenie leku Opdivo® z ipilimumabem albo leku Opdivo® z chemioterapią porównywano z samą chemioterapią.

- Pacjenci, u których nowotwór wytwarzał białko PD-L1 i którzy otrzymywali lek Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem przeżywali średnio 13,7 miesiąca — w porównaniu z 9,1 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię. Między tymi dwoma rodzajami leczenia nie wystąpiły różnice w czasie przeżycia pacjentów bez nasilenia się choroby.
- Pacjenci, u których nowotwór wytwarzał białko PD-L1 i którzy otrzymywali lek Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią przeżywali średnio 15,4 miesiąca — w porównaniu z 9,1 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. Ponadto czas przeżycia bez nasilenia się choroby wyniósł 6,9 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących skojarzenie leku Opdivo® i chemioterapii — w porównaniu z 4,4 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię.

Dodatkowo, korzyści ze stosowania leku Opdivo® przewyższyły działania niepożądane, które uznano za możliwe do kontrolowania za pomocą właściwych środków. W związku z tym, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

We wrześniu 2021 roku, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) **zaakceptowała wniosek uzupełniający (ang. supplemental Biologics License Application, sBLA) o rozszerzenie wskazania dla leku Opdivo® o pierwszą linię leczenia** zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ w skojarzeniu z ipilimumabem lub w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. Niniejsza zgoda została wydana w oparciu o wyniki badania *CheckMate 648*. Termin, do czasu którego amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) musi ustosunkować się do złożonego wniosku, tzw. PDUFA date (*Prescription Drug User Fee Act*), został wyznaczony na **28 maja 2022 r.** [36].

Ponadto, we wrześniu 2021 roku uzupełniający wnioski o rozszerzenie wskazania zostały złożone do japońskiego **Ministerstwa Zdrowia (Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare: MHLW)**, zarówno w skojarzeniu ipilimumabem jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Wnioski oparte są na wynikach badania *CheckMate 648* [51].

3.2. Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

Czerniak: niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Leczenie uzupełniające czerniaka: niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):

- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.
- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM): niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

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

- Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.
- Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL): niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyńą.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN): niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

Rak urotelialny: niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego: Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H): niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer*, OC lub GEJC):

- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (wnioskowane wskazanie 1).

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC):

- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ (wnioskowane wskazanie 2);
- Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub

z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ (wnioskowane wskazanie 2);

- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) **lub przełyku**: niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .

Wskazania będące przedmiotem niniejszej analizy zostały podkreślone.

3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanych wskazaniach

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem Opdivo® na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.

Opdivo® w monoterapii (wskazanie 1)

Zalecana dawka niwolumabu, stosowanego w ramach infuzji dożylniej w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 30 minut przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie przez 30 minut.

Jeśli u pacjenta z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg.

Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm . Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem

Zalecana dawka niwolumabu w płaskonabłonkowym raku przełyku wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni.

Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią

Zalecana dawka niwolumabu w płaskonabłonkowym raku wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Sposób i czas dawkowania

Produkt leczniczy Opdivo® jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.

Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo® w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo® można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)

W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt Opdivo® należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.

Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

3.5. Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , którzy nie otrzymali jednoczesnej chemioradioterapii (ang. *chemoradiotherapy*, CRT) przed zabiegiem chirurgicznym, z chorobą w IV stopniu zaawansowania kwalifikującą się do resekcji, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Płaskonabłonkowego raka przełyku (I linia leczenia)

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub z wysokim ryzykiem krwawienia albo z przetoką z powodu widocznego nacieku guza na narządy sąsiadujące z guzem przełyku byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego OSCC. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

W badaniu dotyczącym pierwszej linii leczenia OSCC zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 4 miesięcy w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do chemioterapii. Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby.

3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Identyfikowalność:** w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- **Ocena ekspresji PD-L1:** w przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

- **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego:** działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

- **Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.
- **Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita

grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe.

- **Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.
- **Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.
- **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.
- **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry:** podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym.
- **Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego:** w badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporaźną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc.
- **Reakcje na wlew:** w badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

3.7. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Opdivo®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbat 80 (E433), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

3.8. Wpływ na płodność, ciążę oraz laktację

- **Ciąża:** brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab jest przeciwciałem z klasy IgG4, dlatego niwolumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania niwolumabu w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem. Należy stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki niwolumabu.
- **Karmienie piersią:** nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.
- **Płodność:** nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznan.

3.9. Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4122), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (31%), biegunka (26%), kaszel (24%), wysypka (24%), nudności (23%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (18%), zaparcie (17%), duszność (17%), ból brzucha (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), wymioty (14%), ból głowy (13%) i obrzęk (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (OSCC oraz MPM)

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z ChPL ipilimumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa ipilimumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL Opdivo®.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 622), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 20 do 22,1 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (32%), wysypka (31%), biegunka (27%), nudności (23%), gorączka (21%), zmniejszenie łaknienia (20%), zaparcie (20%), bóle mięśniowo-szkieletowe (19%), świąd (19%), niedoczynność tarczycy (14%) i zapalenie płuc (11%).

Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 62% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 52% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w tym zapalenie płuc. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,79 miesiąca (95% CI: 3,52; 4,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 3,48 miesiąca (95% CI: 3,45; 3,48) dla chemioterapii.

Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1092), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie (30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipoalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.- 5. wynosiła 76% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w tym zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zakrzepica, zapalenie płuc, biegunka i niewydolność nerek. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. co 6 tygodni i 2 cyklami chemioterapii w leczeniu NDRP (n = 358), z minimalnym okresem obserwacji 6,5 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia (36%), nudności (26%), wysypka (25%), biegunka (20%), świąd (18%), zmniejszenie łaknienia (16%), niedoczynność tarczycy (15%) i wymioty (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,93; 7,06) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią i 2,4 miesiąca (95% CI: 2,30; 2,83) dla chemioterapii.

3.10. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

Immunosupresja systemowa: należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab.

3.11. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.07.2022 r. w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [3]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [79]
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [12]
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [72]
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [89]
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [27]
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [55]
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [88]
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [81].

3.11.1. Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC)

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 08.07.2021 r. zidentyfikowano **4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2021 [73], SMC 2022 [90], HAS 2022 [28] oraz G-BA 2022 [23])** w zakresie finansowania monoterapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (tj. populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym) oraz **1 pozytywną – warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2022 [11]**.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 10. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	<p>Pozytywna-warunkowa rekomendacja (CADTH 2022 [11]):</p> <p>CADTH rekomenduje refundację leku Opdivo w terapii adjuwantowej całkowicie wyciętego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ) u pacjentów z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej pod warunkiem m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uzyskania efektywności kosztowej (redukcji ceny); • Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet propozycji przedstawionych przez CADTH w analizie <i>Adoption Feasibility</i>.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<p>Pozytywna rekomendacja (NICE 2021 [73]):</p> <p>NICE rekomenduje zastosowanie monoterapii niwolumabem we wskazaniu rejestracyjnym tj. w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p>Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia niwolumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	<p>Pozytywna rekomendacja (SMC 2022 [90]):</p> <p>SMC rekomenduje zastosowanie monoterapii niwolumabem w ramach <i>NHS Scotland</i> w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<p>Pozytywna rekomendacja (HAS 2022 [28]):</p> <p>HAS wydało opinię pozytywną na rzecz refundacji wyłącznie w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem połączenia przełykowego lub żołądkowo-przełykowego z chorobą resztkową po wcześniejszej neoadiuwantowej radiochemioterapii i całkowitej resekcji w ciągu 4-16 tygodni. Opinia niekorzystna dla refundacji w innych sytuacjach.</p>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), G-BA	Niemcy	<p>Pozytywna rekomendacja (G-BA 2022 [23])</p> <p>G-BA rekomenduje zastosowanie monoterapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego u dorosłych z resztkową chorobą patologiczną po wcześniejszej neoadiuwantowej chemioradioterapii. Agencja zadeklarowała dodatkową korzyść leczenia produktem Opdivo w ww. wskazaniu.</p>
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2022 r.

3.11.2. Zaawansowana terapia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 08.07.2022 r. nie zidentyfikowano rekomendacji w zakresie finansowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku.

Niwolumab jest obecnie podczas oceny przez NICE we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym, tj. w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku w skojarzeniu z ipilimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [71].

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	Nie zidentyfikowano
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano. W trakcie oceny: przewidywana data publikacji rekomendacji: 23 listopada 2022 r. [71]
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	Nie zidentyfikowano
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Nie zidentyfikowano
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), G-BA	Niemcy	Nie zidentyfikowano. W trakcie oceny: przewidywana data publikacji: październik 2022 r. [22]
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2022 r.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [87, 92] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, **czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza udziałów w rynku
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Podjęciem decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [87].

Zleceniodawca wnioskuje o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego B.58. *Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16) w dwóch wskazaniach terapeutycznych (Załącznik 9.1):*

➤ **Wskazanie 1:**

- Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej;

➤ **Wskazanie 2:**

- Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [77].

A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na opcjach terapeutycznych stosowanych w wnioskowanych populacjach pacjentów.

4.1.1. Uzupełniająca terapia raka przełyku lub GEJ

Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK pochodzącymi z 2015 roku [34] jedną z rekomendowanych opcji terapeutycznych w leczeniu chorych z guzami resekcyjnymi T1b-4a N0-3 M0 w stanie ogólnym umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym jest chemioradioterapia neoadjuwantowa z następującą po niej ezofagektomią. Postępowanie to pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym. **Wytyczne PTOK 2015 nie rekomendują leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej z następującą ezofagektomią [34].**

Oprócz przedoperacyjnej chemioradioterapii z ezofagektomią i wyłącznie ezofagektomii wytyczne rekomendują również radykalną chemioradioterapię oraz okołoperacyjną chemioterapię, jednak powyższe opcje terapeutyczne ograniczone są odpowiednio do leczenia odcinka szyjnego raka przełyku oraz raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Wymieniona została również jako alternatywna opcja terapeutyczna w raku gruczołowym dolnej części przełyku pooperacyjna CRTH lub okołoperacyjna CTH zawierająca cisplatynę i fluorouracyl (FU) ± epirubicynę [34].

W oparciu o analizę międzynarodowych wytycznych klinicznych takich jak NCCN 2022, AHS 2021 w ramach rekomendowanych opcji terapeutycznych w adjuwantowej/postoperacyjnej terapii raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego wymienia się niwolumab stosowany w monoterapii [70, 6]. Wytyczne NCCN 2022 wskazują również na inne opcje terapeutyczne stosowane w ramach terapii postoperacyjnej takie jak:

- Chemioterapia uzupełniająca: kapecytabina+oksaliplatyna lub fluorouracyl+oksaliplatyna.
- Chemioradioterapia uzupełniająca: fluoropirymidyna (fluorouracyl lub capecytabina), stosowana przed lub po chemioterapii opartej na fluoropirymidynie.
- Chemioterapia okołoperacyjna (wyłącznie w raku gruczołowym bądź raku połączenia żołądkowo-przełykowego): preferowany schemat leczenia FLOT, inny rekomendowany schemat fluorouracyl+cisplatyna.

Wytyczne AHS 2021 wskazują na przedoperacyjną chemioradioterapię (schemat CROSS), po której następuje resekcja, a następnie rekomendują do stosowania adjuwantową terapię niwolumabem [6].

Opinia ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, leczenie raka przełyku i jego wyniki są niezadowolające. Wynika to w dużej mierze z późnego rozpoznania, agresywności choroby i braku dobrych schematów badań przesiewowych w całej Europie. Wyniki badania ankietowego [62] wskazują na odmienną praktykę kliniczną w zależności od umiejscowienia nowotworu w populacji pacjentów w II lub III stadium zaawansowania choroby.

W leczeniu górnego odcinka raka przełyku standardem leczenia jest radykalna radiochemioterapia (bądź terapia paliatywna w przypadku pacjentów, u których chemioradioterapia jest niemożliwa do zastosowania). Chirurgiczna resekcja guza nie jest wykonywana w tej populacji.

W leczeniu środkowego odcinka raka przełyku resekcja guza poprzedzona chemioradioterapią neoadjuwantową stanowi standard leczenia w grupie pacjentów, u których możliwe jest przeprowadzenie ezofagektomii. Wszyscy eksperci kliniczni biorący udział w badaniu ankietowym potwierdzili, że obecnie w warunkach polskich nie jest stosowane pooperacyjne leczenie uzupełniające, a brak leczenia uzupełniającego jest adekwatnym komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem.

W leczeniu dolnego odcinka raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego stosowane są dwie opcje terapeutyczne: chemioradioterapia neoadjuwantowa wraz z resekcją guza oraz chemioterapia okołoperacyjna (również z resekcją guza; schemat FLOT) w grupie chorych z rakiem gruczołowym, szczególnie

wpustu żołądka. W przypadku pierwszego schematu leczenia po zabiegu chirurgicznym rutynowo nie stosuje się leczenia pooperacyjnego, zatem brak leczenia adjuwantowego jest odpowiednim komparatorem dla niwolumabu u powyższych pacjentów (potwierdzone przez wszystkich ekspertów klinicznych). Trzech ankietowanych ekspertów wskazało, że proporcja stosowania chemioradioterapii neoadjuwantowej wraz z resekcją guza oraz chemioterapii okołoperacyjnej kształtuje się na poziomie 30%:70%.

Zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych podczas spotkania *Advisory Board* [83] wyboru pomiędzy chemioradioterapią neoadjuwantową (obecny standard leczenia w warunkach polskich to schemat CROSS), a chemioterapią okołoperacyjną (obecny standard leczenia w warunkach polskich to schemat FLOT) należy dokonywać nie na podstawie histopatologicznego rozpoznania (rak płaskonabłonkowy vs gruczołowy), ale na podstawie lokalizacji nowotworu. W przypadku raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego typ I według klasyfikacji Siewerta preferowanym schematem leczenia jest chemioradioterapia CROSS. W przypadku leczenia raka wpustu żołądka typu Siewerta III wybiera się schemat FLOT. Eksperti zgodzili się, że kontrowersyjnym tematem jest rozpoznanie raka typu II zgodnie z klasyfikacją Siewerta, ponieważ tutaj wybór schematu zależy od indywidualnych cech pacjenta, na przykład, większe zaawansowanie guza skłania ku połączeniu chemioterapii z radioterapią, natomiast w przypadkach, kiedy skuteczne napromienianie może być utrudnione ze względu na długość nacieku, czy zbytnią rozległość pola napromieniania powinno się wybierać chemioterapię okołoperacyjną.

Eksperti kliniczni jednoznacznie potwierdzili istniejącą obecnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz potrzebę wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Zdaniem ekspertów klinicznych komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem jest brak leczenia uzupełniającego po resekcji poprzedzonej chemioradioterapią neoadjuwantową [54, 82].

Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych)

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [87, 92].

Ponieważ obecnie w warunkach polskich nie jest stosowane pooperacyjne leczenie uzupełniające po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji guza, istniejąca praktyka kliniczna (brak leczenia) nie zakłada stosowania refundowanych opcji terapeutycznych.

Składowe schematu CROSS, tj. standardowego leczenia w chemioradioterapii neoadjuwantowej, karboplatyna i paclitaksel są refundowane w tego rodzaju leczeniu w rozpoznaniu ICD-10 C.15 (dodatkowo karboplatyna bez ograniczeń w rozpoznaniu ICD-10 C.16) [74]. W badaniu rejestracyjnym [59] w leczeniu przedoperacyjnym niewielki odsetek pacjentów stosował również cisplatinę, fluorouracyl oraz oksaliplatinę.

W poniższej tabeli zestawiono finansowanie powyższych substancji czynnych w ramach chemioterapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 roku [74].

Tabela 12. Finansowanie substancji stosowanych w chemo(radio)terapii neoadjuwantowej w leczeniu raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego

Substancja czynna	ICD-10 C.15	ICD-10 C.16
Karboplatyna	W ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią	Bez ograniczeń
Paklitaksel	W leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego	W przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia
Cisplatyna	Bez ograniczeń	Bez ograniczeń
Fluorouracyl	Bez ograniczeń	Bez ograniczeń
Oksaliplatyna	Brak refundacji	Bez ograniczeń

Analiza udziałów w rynku

Produkt leczniczy Opdivo® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego udziały niniejszego leku w rynku wynoszą obecnie 0%. Zgodnie z wynikami badania ankietowego oraz opinią ekspertów klinicznych brak leczenia stanowi właściwy komparator dla niwolumabu.

Tabela 13. Udziały w rynku: obecna praktyka kliniczna po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) [54, 91]

Schemat leczenia	Udziały w rynku
Brak leczenia adjuwantowego	100,0%
Niwolumab	0,0%

Mając na uwadze wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania *Advisory Board* brak leczenia stanowi właściwy komparator dla niwolumabu w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Podsumowanie wyboru komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 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 [1].

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych (wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania *Advisory Board*) oraz dostępne dowody naukowe **brak leczenia (placebo) stanowi właściwy komparator dla niwolumabu w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.**

Brak leczenia uzupełniającego po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji guza jest standardowym postępowaniem klinicznym w leczeniu środkowego i dolnego odcinka przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego.

W warunkach polskich w leczeniu pooperacyjnym dolnego odcinka przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego stosowana jest także chemioterapia (okołoperacyjna), jednak post[®]powanie to nie jest

interwencją alternatywną dla niwolumabu. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego [77] wymagane jest wcześniejsze zastosowanie chemioradioterapii w leczeniu neoadjuwantowym, podczas gdy chemioterapia okołoperacyjna nie zakłada stosowania radioterapii (wraz chemioterapią) przed wykonaniem resekcji chirurgicznej. Wcześniejsza ścieżka terapeutyczna pacjenta po resekcji jest zatem odmienna w obu przypadkach. Dodatkowo, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych grupy pacjentów, w których obecnie stosowane są chemioradioterapia neoadjuwantowa oraz chemioterapia okołoperacyjna pozostają zbieżne jedynie w niewielkim zakresie: w przypadku raka połączenia żołądkowo-przełykowego typ II według klasyfikacji Siewerta (rodzaj terapii jest wybierany tutaj ze względu na wielkość guza i wielkość potencjalnego pola napromieniowania). W typie III Siewerta raka połączenia żołądkowo-przełykowego stosowana jest chemioterapia okołoperacyjna, a w typie I oraz w raku przełyku chemioradioterapia neoadjuwantowa.

Podsumowanie wyboru komparatorów ramach analiz HTA dla wskazania leczenia uzupełniającego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego po wcześniejszej chemioradioterapii i resekcji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatora dla niwolumabu

Obszar	Komparator
	Brak leczenia uzupełniającego (placebo)
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	Nie dotyczy
Wytyczne praktyki klinicznej	TAK
Powszechna praktyka kliniczna w opinii ekspertów klinicznych	TAK
Finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku/GEJ	Nie dotyczy
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	TAK
Możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej	TAK (porównanie H2H)

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz dostępne dowody naukowe brak leczenia (placebo) stanowi właściwy komparator dla niwolumabu w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [87, 92], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów klinicznych).

4.1.2. Pierwsza linia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC)

Wnioskowane jest finansowanie niwolumabu w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.

A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na opcjach terapeutycznych stosowanych w wskazanej populacji pacjentów (pierwsza linia leczenia ESCC).

Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

W oparciu o analizę polskich oraz zagranicznych wytycznych (polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016, amerykańskie NCCN 2.2022, wytyczne prowincji Alberta AHS 2021 oraz japońskie JES 2017) należy wnioskować, iż wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie

płatkonabłonkowym rakiem przełyku, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy klasyczny schemat chemioterapii, zawierający **fluoropirymidynę** (fluorouracyl lub kapecytabinę) oraz **platynę** (okaliplatinę lub cisplatinę) [34, 65, 70, 6, 61].

Wśród preferowanych schematów zalecanych przez najnowsze wytyczne NCCN 2022 oraz ASH 2021 w nowotworach z brakiem nadekspresji HER2 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wymieniono zastosowanie pembrolizumabu podawanego w skojarzeniu z fluoropirymidyną (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatiną lub oksaliplatiną [70, 6].

W analizowanych wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji dotyczących rekomendacji inhibitorów PD-L1 takich jak niwolumab oraz pembrolizumab w wnioskowanym wskazaniu terapeutycznym, co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji w pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku (FDA – maj 2022, EMA – kwiecień 2022). A zatem, w okresie tworzenia ww. wytycznych, nie było opublikowanych jeszcze dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej produktu Opdivo® we wnioskowanej populacji pacjentów.

Opinia ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pozyskaną w ramach badania ankietowego, potwierdzoną następnie opinią ekspertów klinicznych podczas spotkania *Advisory Board*, aktualną praktyką kliniczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku stanowi schemat chemioterapii zawierający fluorouracyl oraz platynę. Wg opinii ekspertów klinicznych najczęściej stosowane schematy w ośrodkach polskich to: platyna 80 mg/m²/dobę z fluorouracylem 800 mg/m²/dobę (PF) w infuzorach 5. dobowych lub we wlewie 4. dobowym na oddziale. Dawkowanie i sposoby podawania ulegają modyfikacjom w zależności od stanu chorego z rakiem przełyku i praktyki klinicznej na poszczególnych oddziałach [54, 83].

Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych)

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2022 roku, refundowanych jest obecnie **9 substancji czynnych** w ramach chemioterapii raka przełyku (beleomycyna, cisplatiną, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irynotekan, lanreaotyd oraz paklitaksel, karboplatyna) [74].

Dwie spośród wymienionych substancji czynnych (karboplatyna oraz paklitaksel) refundowane są w zawężonych wskazaniach, co wyklucza ich stosowanie w zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami ESCC.

Fluorouracyl oraz cisplatiną których skojarzenie stanowi aktywny komparator dla niwolumabu w badaniu klinicznym *CheckMate 648* znajdują się na wykazie leków refundowanych w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka przełyku [74]. Stanowią one również opcje terapeutyczne rekomendowane przez wszystkie analizowane wytyczne kliniczne, zarówno polskie, jak również zagraniczne oraz są rekomendowane przez ekspertów klinicznych w docelowej populacji pacjentów.

Z kolei **kapecytabina** oraz **oksalipiatyna**, których skojarzenie jest również zalecane przez niektóre wytyczne kliniczne, nie znajdują się na wykazie leków refundowanych w wyżej wymienionym wskazaniu [74].

Szczegółowe dane dotyczące opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Podsumowanie terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [74]

Substancja czynna	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZEŁYKU 15	SZYJNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.0	PIERSIOWA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.1	BRZUSZNA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.2	GÓRNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.3	ŚRODKOWA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.4	DOLNA TRZECIA CZĘŚĆ PRZEŁYKU 15.5	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE PRZEŁYKU 15.8	PRZEŁYK, NIEOKREŚLONY 15.9
BLEOMYCIN SULPHATE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
CARBOPLATINUM	-	NIE	Zawężenie*	Zawężenie*	NIE	Zawężenie*	Zawężenie*	NIE	NIE
CISPLATINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOXORUBICINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
EPIRUBICINUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
FLUOROURACILUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
IRINOTECANUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
LANREOTIDUM	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
PACLITAXELUM	-	NIE	Zawężenie**	Zawężenie**	NIE	Zawężenie**	Zawężenie**	NIE	NIE

* w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitaksellem oraz radioterapią (nie zawiera wskazania dla niwolumabu)

** w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego (nie zawiera wskazania dla niwolumabu)

✓ Analiza udziałów w rynku

Praktykę kliniczną leczenia pierwszej linii ESCC w warunkach polskich zidentyfikowano na podstawie badania ankietowego [62], następnie podczas spotkania *Advisory Board* [83], gdzie eksperci kliniczni dokonali walidacji wyników tego badania wskazując, że obecnie w populacji docelowej około 85-90% pacjentów otrzymuje chemioterapię skojarzoną cisplatyna+fluorouracyl (wynik badania, tj. 79% należy uznać za zaniżony). W związku z powyższym, przeprowadzono korektę wyników badania ankietowego, zwiększając udziały w rynku schematu cisplatyna + fluorouracyl do 87,5%. Udziały pozostałych schematów zostały pomniejszone proporcjonalnie.

Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu „istniejącym”, zgodnie z wynikami badania ankietowego oraz po przeprowadzeniu korekty wielkości grupy leczonej schematem cisplatyna + fluorouracyl, które ostatecznie przyjęto do analizy, przedstawiono w formie tabelarycznej i graficznej:

Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” – I linia leczenia ESCC [62, 83]

Schemat leczenia	Udziały w rynku: badanie ankietowe	Skorygowane udziały w rynku
Niwolumab+cisplatyna+fluorouracyl	0%	0%
Niwolumab+ipilimumab	0%	0%
Cisplatyna + fluorouracyl	78,9%	87,5%
Karboplatyna + fluorouracyl	2,0%	1,2%
Karboplatyna + paklitaksel	1,3%	0,8%
Irynotekan + fluorouracyl	1,3%	0,8%
Monoterapia (ogółem)	8,2%	4,8%
Triplety (ECF, EOX, DCF)	2,3%	1,4%
Radiochemioterapia paliatywna	6,0%	3,5%

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w populacji docelowej największe udziały w rynku przypadają chemioterapii zawierającej cisplatinę oraz fluorouracyl.

Mając na uwadze wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania *Advisory Board*, **chemioterapia z zastosowaniem fluorouracylu oraz cisplatyny** stanowi właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku.

✓ Podsumowanie wyboru komparatora

Podsumowanie wyboru komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatorów dla niwolumabu

Obszar	Komparator	
	Fluorouracyl	Cisplatyna
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	TAK	NIE*
Wytoczne praktyki klinicznej	TAK	TAK

Obszar	Komparator	
	Fluorouracyl	Cisplatyna
Powszechna praktyka kliniczna w opinii ekspertów klinicznych	TAK	TAK
Finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku	TAK	TAK
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	TAK	TAK
Możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej	TAK (porównanie H2H)**	TAK (porównanie H2H)**

*Wskazanie niezarejestrowane w Polsce [84]; ** możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego (ang. *head to head*) w oparciu o wysokiej wiarygodności badanie kliniczne RCT (*CheckMate 648*). W badaniu *CheckMate 648* porównano efektywność kliniczną niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub z chemioterapią opartą na fluorouracylu i cisplatynie versus skojarzenie fluorouracylu i cisplatyny

Fluorouracyl i cisplatyna są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce w wnioskowanej populacji pacjentów z ESCC. Ponadto, skojarzenie fluorouracylu z cisplatyną jest aktywnym komparatorem dla niwolumabu w badaniu *CheckMate 648*, które stanowi główne i wiarygodne źródło danych o efektywności klinicznej niwolumabu w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku.

Podsumowując, mając na uwadze polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, jak również obowiązujące w Polsce regulacje prawne [87, 92], wskazujące na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych, adekwatnym komparatorem dla niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu jest skojarzenie fluorouracylu z cisplatyną.

Fluorouracyl oraz cisplatyna których skojarzenie stanowi aktywny komparator dla niwolumabu w badaniu klinicznym *CheckMate 648* znajdują się na wykazie leków refundowanych w leczeniu nieoperacyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka przełyku [74]. Stanowią one również opcje terapeutyczne rekomendowane przez wszystkie analizowane wytyczne kliniczne, zarówno polskie, jak również zagraniczne oraz są rekomendowane przez ekspertów klinicznych w docelowej populacji pacjentów.

Z kolei kapecytabina oraz oksaliplatyna, których skojarzenie jest również zalecane przez niektóre wytyczne kliniczne, nie znajdują się na wykazie leków refundowanych w wyżej wymienionym wskazaniu [74].

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych, opcje terapeutyczne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, jak również dostępne dowody naukowe, skojarzenie chemioterapii zawierającej fluorouracyl oraz cisplatinę stanowi właściwy komparator w wnioskowanym wskazaniu terapeutycznym. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [87, 92], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów klinicznych).

4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

4.2.1. Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC02

Mechanizm działania

Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA. [85].

Wskazanie do stosowania

Fluorouracyl wskazany jest w leczeniu niżej wymienionych nowotworów złośliwych i chorób:

- w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami;
- jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy;
- w leczeniu zaawansowanego raka żołądka;
- w leczeniu zaawansowanego raka trzustki;
- w leczeniu zaawansowanego raka przełyku;
- w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami;
- jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi;
- w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych;
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego.

Fluorouracyl jest wskazany do stosowania u osób dorosłych [85].

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu wodorotlenek, kwas solny). Fluorouracyl Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna);
- U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym;
- U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych;
- Leczenia chorób niezłośliwych;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- 5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z brywudyną, sorywudyną i innymi analogami nukleozydowymi. Brywudyna, sorywudyna i inne analogi nukleozydowe są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropirymidyny (ang. *dihydropyrimidine dehydrogenase* – DPD);
- Fluorouracylu nie wolno podawać pacjentom homozygotycznym względem dehydrogenazy dihydropirymidyny;
- Fluorouracyl jest bezwzględnie przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) [85].

Dawkowanie

Fluorouracyl można podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym trwającym do kilku dni.

Dawka fluorouracylu oraz schemat leczenia zależą od wybranego trybu leczenia, wskazań, stanu pacjenta oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od faktu zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.

Decyzja o liczbie zastosowanych cykli leczenia powinna zostać podjęta przez lekarza w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne biorąc pod uwagę powodzenie zastosowanego leczenia oraz indywidualną tolerancję pacjenta na produkcie leczniczego.

Zaleca się podawanie fluorouracylu wyłącznie przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu [85].

Rak przełyku

Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, lub cisplatyną i epirubicyną lub epirubicyną i oksaliplatyną. Dawka waha się w granicach 200-1000 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

W przypadku nowotworu dolnej części przełyku zaleca się okołooperacyjną chemioterapię obejmującą schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała na dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie powtarzana cyklicznie.

W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią należy odnieść się do wiedzy opisanej w literaturze [85].

Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fluorouracylu określono przy użyciu następującej konwencji: 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 nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- Często: Gorączka neutropeniczna
- Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego (początek: 7-10 dni, nadir: 9-14 dni, powrót do zdrowia: 21-28 dni), neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość i pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

- Bardzo często: Skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń
- Rzadko: Uogólnione reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

- Bardzo często: Zakażenia

Zaburzenia endokrynologiczne:

- Rzadko: Zwiększenie stężenia T4 (tyroksyny) oraz T3 (trójiodotyroniny),

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Bardzo często: Hiperurykemia

Zaburzenia psychiczne:

- Niezbyt często: Euforia
- Rzadko: Przemijający stan splątania
- Bardzo rzadko: Dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego:

- Niezbyt często: Oczopląs, ból głowy, zawroty głowy, objawy choroby Parkinsona, objawy piramidowe, euforia, senność
- Bardzo rzadko: Objawy leukoencefalopatii, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, zaburzenia mowy, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka, zaburzenia czynności nerek
- Częstość nieznana: neuropatia obwodowa, encefalopatia hiperamonemiczna

Zaburzenia oka (ogólnoustrojowe leczenie fluorouracyłem wiąże się z występowaniem różnego typu toksyczności ocznej):

- Niezbyt często: Nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości widzenia, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, wywrócenie powieki, zablokowany kanalik łzowy

Zaburzenia serca:

- Bardzo często: Nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia
- Często: Ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej
- Niezbyt często: Arytmia, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wstrząs sercowy
- Bardzo rzadko: Zatrzymanie czynności serca, nagły zgon sercowy. Kardiotoksyczne działania niepożądane zazwyczaj występują podczas lub w ciągu kilku godzin po pierwszym cyklu leczenia. U pacjentów z uprzednią chorobą wieńcową serca lub kardiomiopatią istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności
- Częstość nieznana: Tachykardia, duszność, zapalenie osierdzia

Zaburzenia naczyniowe:

- Rzadko: Niedokrwienie mózgu, jelit i obwodowe, zespół Raynauda, zakrzep z zatorami, zakrzepowe zapalenie żył
- Niezbyt często: Niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Bardzo często: Objawy niepożądane ze strony żołądka i jelit są bardzo częste i mogą stanowić zagrożenie dla życia. Zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku gardła i odbytnicy), jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności, wymioty
- Niezbyt często: Odwodnienie, posocznica, owrzodzenia i krwawienie z żołądka i jelit (może prowadzić do przerwania leczenia), martwica

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często: Uszkodzenie komórek wątroby
- Bardzo rzadko: Martwica wątroby (zgłoszono przypadki zgonu), twardniejące zapalenie dróg żółciowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Bardzo często: Łysienie obserwuje się w znacznej liczbie przypadków zwłaszcza u kobiet, jest odwracalne. Erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą) obserwowano po długotrwałych wlewach ciągłych z dużymi dawkami. Zespół rozpoczyna się upośledzeniem czucia bodźców w dłoniach i podeszwach, które przekształca się w ból i tkliwość. Objawom towarzyszą symetryczne obrzęki i rumień dłoni i stóp
- Niezbyt często: Zapalenie skóry, zmiany skórne (np. suchość skóry, obecność nadżerek i szczelin, rumień, swędząca wysypka grudkowo-plamista), wysypka, pokrzywka, wrażliwość skóry na światło, przebarwienie skóry, nierówne przebarwienia lub odbarwienia w okolicy żył. Zmiany w płytkach paznokciowych (np. nietypowo powiększająca się zmiana zabarwienia płytki paznokcia na niebieską, przebarwienie, dystrofia paznokcia, ból i pogrubianie się macierzy paznokcia, zanokcica) i oddzielanie się płytki paznokciowej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Bardzo często: Opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie
- Częstość nieznana: Gorączka, przebarwienie żyły w miejscu wstrzyknięcia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: Zaburzenia spermatogenezy i owulacji [85]

Status refundacyjny

Karboplatyna jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku i raka żołądka [74].

4.2.2. Cisplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01

Mechanizm działania

Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA.

Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego [84].

Wskazanie do stosowania

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder;
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników;
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego;
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi;
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca;

- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca;
- raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią.

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. Stosowana także we wskazaniach niezarejestrowanych w Polsce, m.in. w raku przełyku [84].

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny stężony). Cisplatyna może wywoływać reakcje alergiczne u niektórych pacjentów. Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja alergiczna na cisplatynę lub inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych. Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane [84].

Dawkowanie

Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej.

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;
- 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni [84].

Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [84].

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- Nieznana: Zakażenia
- Często: Posocznica

Zakażenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość
- Nieznana: Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

- Rzadko: Ostra białaczka

Zaburzenia układu immunologicznego

- Niezbyt często: Reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia endokrynologiczne

- Nieznana: Zwiększona aktywność amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Nieznana: Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
- Niezbyt często: Hipomagnezemia
- Bardzo często: Hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego

- Nieznana: Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte’a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
- Rzadko: Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

Zaburzenia oka

- Nieznana: Niewyraźne widzenie, daltonizm nabyty, ślepotę korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki

Zaburzenia ucha i błędnika

- Niezbyt często: Ototoxicność
- Nieznana: Szum w uszach, głuchota

Zaburzenia serca

- Nieznana: Zaburzenia serca
- Często: Zaburzenia rytmu serca, bradykardia
- Rzadko: Zawał mięśnia sercowego
- Bardzo rzadko: Zatrzymanie czynności serca

Zaburzenia naczyniowe

- Często: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
- Nieznana: Mikroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicowy), zespół Raynauda

Zaburzenia żołądka i jelit

- Nieznana: Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
- Rzadko: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Nieznana: Zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny we krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Nieznana: Zator tętnicy płucnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Nieznana: Wysypka, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Nieznana: Skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Nieznana: Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: Nieprawidłowa spermatogeneza

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Nieznana: Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu wkłucia [84].

Status refundacyjny

Cisplatylna jest obecnie refundowana ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [74].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej odnoszące się do trzech głównych kategorii: śmiertelności (ang. *mortality*), przebieg/nasilenie choroby (ang. *morbidity*) oraz zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach:

- wytycznych EMA zawartych w dokumencie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [76];
- wytycznych FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [21].

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe omawiane w dokumentach wymienionych powyżej.

Tabela 18. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [76]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival, DFS</i>), ✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>), ✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>). <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate, ORR</i>).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>), ▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life, HRQoL</i>), <p>powinny być również przedstawione.</p> <p>Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu. <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p>

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.
Wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [21]	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ przeżycie całkowite (OS); ✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP), ✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ✓ odpowiedź całkowita (CR), ✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych, ✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PROs) np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfikacji choroby oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 19. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS)¹; ✓ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS)¹ lub czas przeżycia wolny od choroby (DFS)²; ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Trwająca odpowiedź na leczenie ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR); stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), inne; ▪ Kontrola choroby, ▪ Zastosowanie kolejnej terapii; ▪ Jakość życia (wg EQ-5D-3L, FACT-E); ▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia/Działania niepożądane (ogółem, ciężkie); ▪ Poszczególne zdarzenia/działania niepożądane z uwzględnieniem stopnia nasilenia ▪ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Ekspozycja na badane leczenie.

¹ Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC (wskazanie 2); ² Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC (wskazanie 1)

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (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 opcji leczenia.

5.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST [80]

W przypadku większości prób klinicznych dotyczących oceny terapii nowotworowych w ocenie odpowiedzi na leczenie stosowane są kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stanowią one standard

oceny odpowiedzi na leczenie zarówno w badaniach klinicznych, jak również w praktyce klinicznej. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi terapię.

Są to kryteria klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzone zostały badania obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza.

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [80]

Organizacja	Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none">▪ Ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem▪ Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm▪ Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych)▪ Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none">▪ Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym▪ Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none">▪ Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none">▪ Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.

5.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii

Właściwa ocena odpowiedzi na leczenie odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych. W odniesieniu do większości nowotworów za najlepszą metodę pod względem oceny odpowiedzi oraz powtarzalności uważa się tomografię komputerową [17].

W przypadku większości badań onkologicznych standardem w interpretacji odpowiedzi na leczenie w oparciu o wyniki badań obrazowych są kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1., bazujące na zmianie rozmiaru guza. Należy jednak podkreślić, iż zostały one opracowane w oparciu o wyniki badań klinicznych, które w większości dotyczą chemioterapii. Ze względu na fakt, iż immunoterapia cechuje się odmienną względem chemioterapii kinetyką odpowiedzi, kryteria RECIST nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia. Uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii, natomiast utrzymuje się znacznie dłużej i może zostać poprzedzone zjawiskiem pseudoprogresji w badaniach obrazowych [17]. Sytuacja ta związana jest z napływem limfocytów do tkanki guza i w wielu przypadkach oznacza raczej pozytywne rokowanie [35].

Należy pamiętać, iż kryteria te opracowano, gdy standardem leczenia były cytostatyki, działające bezpośrednio na komórki nowotworowe, dlatego też nie stanowią one najlepszego narzędzia do oceny odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii, które jest ukierunkowane na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pacjenta [17, 15].

Według stosowanych w większości badań klinicznych dotyczących onkologii (w tym immuno-onkologii) kryteriów RECIST w wersji 1.1. całkowite ustąpienie lub np. procentowa redukcja rozmiaru guza uznawana jest za uzyskanie odpowiedzi na leczenie, natomiast wzrost nowotworu we wczesnych fazach leczenia uznawany jest jako progresja choroby, stanowiąc przesłankę do przerwania stosowanej terapii [80, 17].

W badaniach klinicznych dotyczących leków immuno-onkologicznych zaobserwowano, iż uzyskanie odpowiedzi na leczenie poprzedzone było okresowym powiększeniem ocenianych zmian, które zgodnie z kryteriami RECIST uznawane są za progresję choroby. Zjawisko to nazywane jest **pseudoprogresją**. Pseudoprogresja nie jest jeszcze zjawiskiem w pełni zdefiniowanym. Niemniej jednak opisywane jest ono w literaturze jako okresowy wzrost rozmiaru guza w początkowych fazach leczenia lub pojawienie się nowych zmian (lub wzrost rozmiarów guza i pojawienie się nowych zmian), któremu nie towarzyszy pogorszenie stanu zdrowia pacjentów. Obserwowane zjawisko pseudoprogresji może wynikać raczej z efektu leczenia, tj. z miejscowej reakcji tkanek w wyniku naciekania przez komórki immunologiczne, powodując nasilony naciek zapalny, zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz obrzęk niż z rzeczywistej progresji choroby, po którym następuje stabilizacja choroby oraz odpowiedź na leczenie. Pseudoprogresja może wystąpić wcześniej, tj. w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii lub później, tj. po 12 tygodniach leczenia [17, 15, 7, 67].

Ogółem, częstość występowania pseudoprogresji w różnych typach nowotworów wynosi < 10%. Dostępne obecnie dowody naukowe wskazują, iż zjawisko pseudoprogresji obserwowano najczęściej w przypadku czerniaka (4,6%-9,3%), niedrobnokomórkowego raka płuc (1,6%- 6,9%) oraz raka nerki (4,9%-7,9%), rzadziej w przypadku raka urotelialnego (1,6%) oraz raka głowy i szyi (1,3%) [7].

W związku z dynamicznym rozwojem immunoterapii w 2009 roku w miejsce standardowych kryteriów oceny opracowano kryteria immuno-onkologiczne (ang. *immune-related response criteria*; irRC), uwzględniające możliwość wystąpienia pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia [17].

Dodatkowo, osobną kwestią nie do końca poznaną jest zjawisko hiperprogresji nowotworu. Występuje ono bardzo rzadko oraz polega na przyspieszeniu choroby nowotworowej w odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię. Obecnie analizowane są możliwości przewidywania wystąpienia tego zjawiska już na etapie kwalifikowania pacjentów do terapii [7, 35].

Podsumowując, właściwe różnicowanie pseudoprogresji od rzeczywistego postępu choroby jest bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia. Pozwala na uniknięcie przedwczesnego zakończenia terapii w przypadku pacjentów wykazujących pseudoprogresję, a tym samym zapobiega pozbawieniu pacjenta ewentualnej szansy na uzyskanie długoterminowej korzyści klinicznej w związku z stosowaną immunoterapią. Natomiast w przypadku pacjentów z rzeczywiście postępującą chorobą nowotworową umożliwia zastosowanie alternatywnego względem stosowanego dotychczas sposobu leczenia u danego pacjenta.

W związku z powyższym w przypadku leków immuno-onkologicznych, takich jak niwolumab ocena PFS oraz ORR powinna stanowić uzupełniającą rolę względem podstawowego parametru jakim jest przeżycie całkowite (OS).

6. TYP BADANIA

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa – jeśli będą dostępne;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego np. raporty z oceny przedrejestracyjnej – jeśli będą dostępne.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Wskazanie 1: Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej; ❖ Wskazanie 2: Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem. <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [77].</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC</u> Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [14]. Niwolumab (NIVO) w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg, stosowano co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podczas 16 cykli leczenia, następnie od 17 cyklu terapii NIVO stosowano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dawce 480 mg co 4 tygodnie. ❖ <u>Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</u> Niwolumab + chemioterapia (NIVO+CHT): Niwolumab (NIVO) dawkowany zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [14] tj. we wlewie dożylnym w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie podawane dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (chemioterapia stosowana zgodnie z praktyką kliniczną). Niwolumab+ipilimumab (NIVO+IPI): Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [14]. Niwolumab (NIVO) we wlewie dożylnym w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 360 mg niwolumabu co 3 tygodnie podawanego dożylnie w ciągu 30 minut podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 6 tygodni.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC Placebo (PL) w schemacie dawkowania analogicznym jak dla leczenia aktywnego (NIVO) ❖ Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC Chemioterapia (CHT): Dawkowanie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Fluorouracyl w postaci wlewu dożylnego w dawce 800 mg/m² powierzchni ciała w 1-5 dniu cyklu, cisplatyna w postaci wlewu dożylnego w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu cyklu*
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Wskazanie 1: Terapia uzupełniająca raka przełyku lub GEJC Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie bez objawów choroby (DFS); ▪ Przeżycie bez przerzutów odległych; ▪ Nawrót choroby;

Parametr	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekspozycja na leczenie; ▪ Zastosowanie kolejnej terapii; ▪ Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E); ▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwanie leczenia; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; ▪ Zdarzenia niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; ▪ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia; ▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia. <p>❖ Wskazanie 2: Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); ▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); ▪ Odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>, ORR); ▪ Trwająca odpowiedź na leczenie; ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR); ▪ Ekspozycja na badanie leczenia; ▪ Zastosowanie kolejnej terapii; ▪ Jakość życia (EQ-5D-3L, FACT-E); ▪ Czas do pogorszenia jakości życia wg EQ-5D-3L i FACT-E. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; ▪ Przerwanie leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu; ▪ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; ▪ Poszczególne działania niepożądane z uwzględnieniem stopni nasilenia; ▪ Zdarzenia niepożądane o potencjalnie immunologicznej etiologii z uwzględnieniem stopni nasilenia.
Typ badań	<p>Analiza główna efektywności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotne badania z randomizacją (RCT).
	<p>Przegląd badań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.
	<p>Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeśli będą dostępne); ▪ profil bezpieczeństwa wg ChPL; ▪ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWmiPB, EMA, FDA, WHO-UMC.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej#.

*Schemat chemioterapii wskazywany przez ekspertów klinicznych jako powszechna praktyka kliniczna [83]

Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna analiza subpopulacji) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (*MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Opdivo®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinie ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Opdivo® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii niwolumabem w porównaniu z: 1) **placebo** dla terapii uzupełniającej raka przełyku lub GEJC (wskazanie 1) oraz 2) **chemioterapią** dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego ESCC (wskazanie 2).

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (Higgins 2022)* [29].

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami rozpatrywanymi w analizie.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności terapii NIVO względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (*QALY*). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średnią długość życia pacjentów ze rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, pozwoli uwzględnić całość kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w populacji zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Opdivo® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

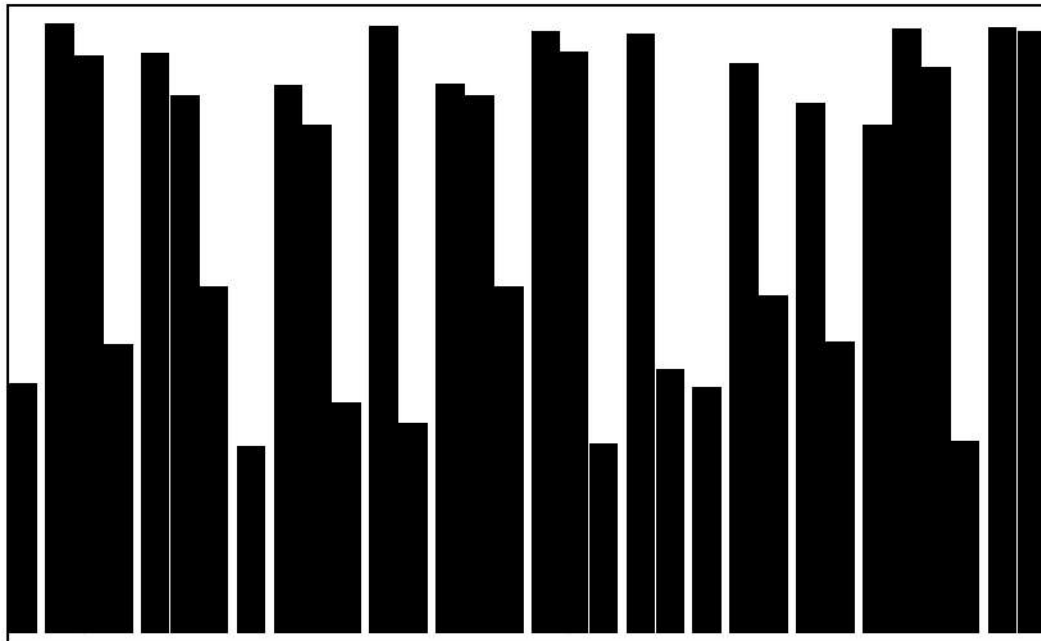
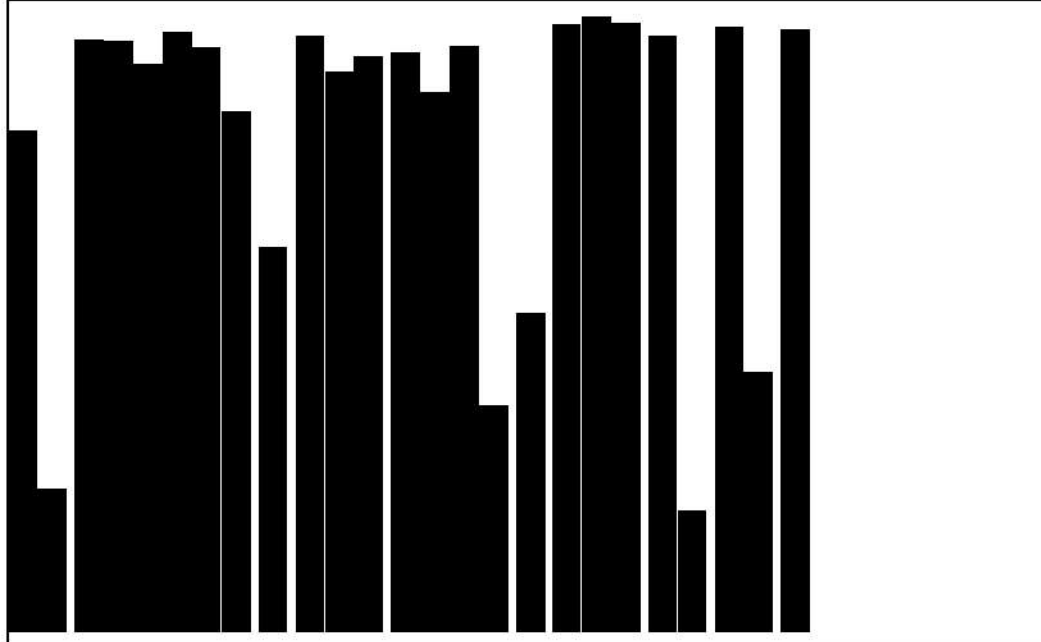
Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Opdivo® w leczeniu raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.


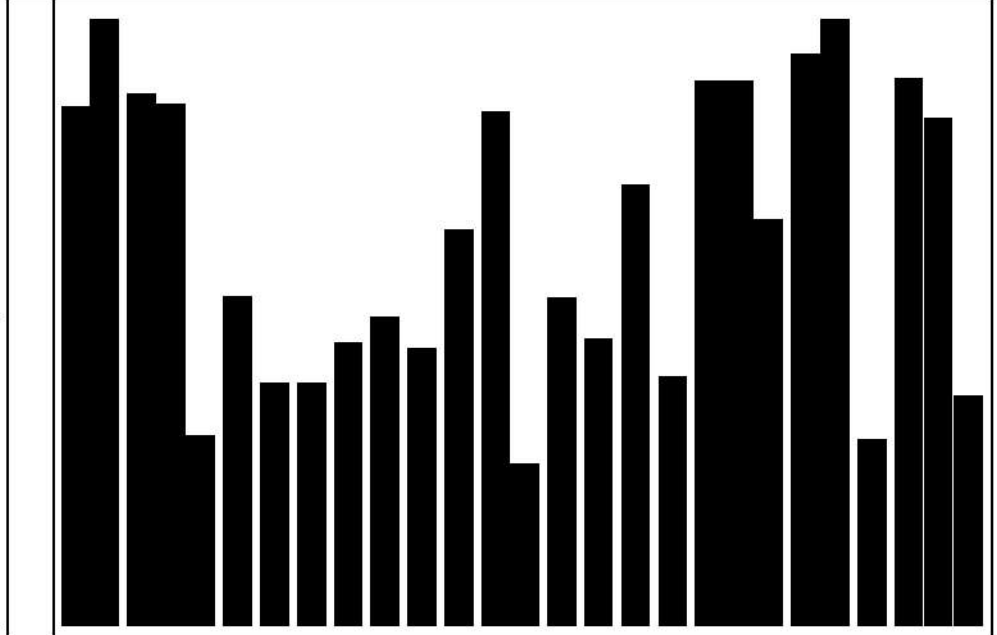
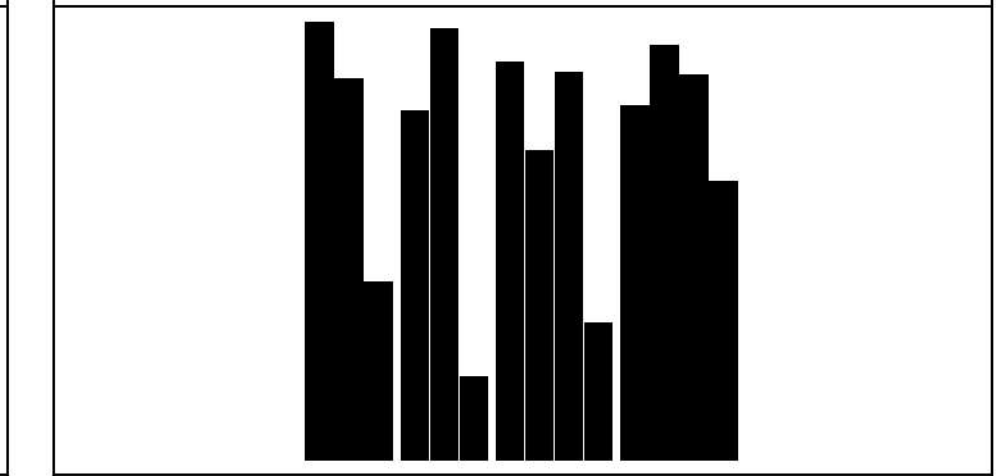
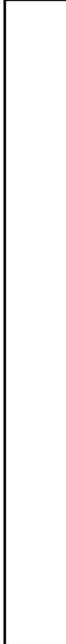
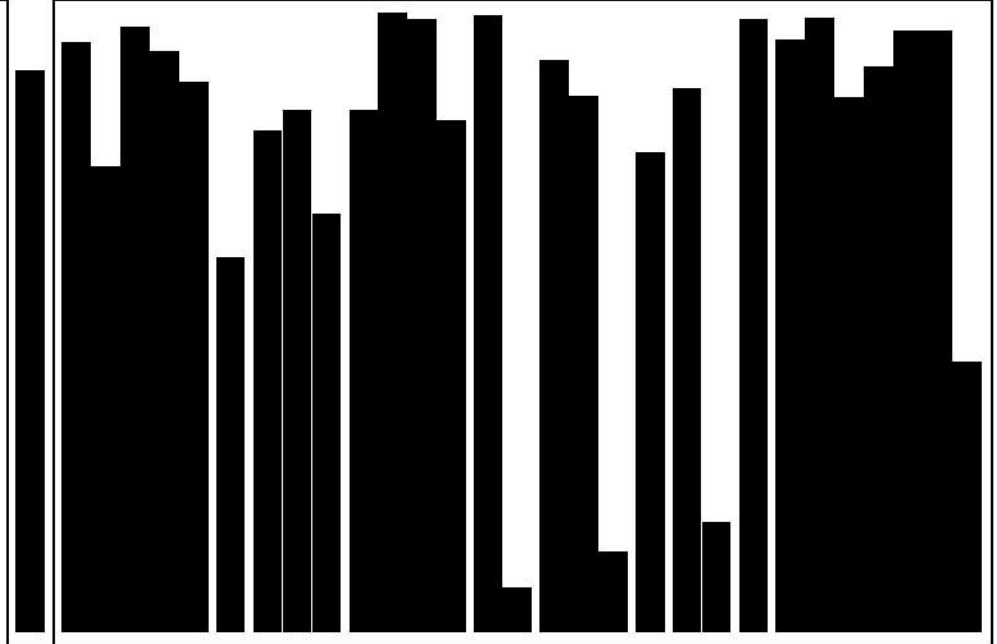
W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Opdivo® zostanie objęte refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami tj. będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

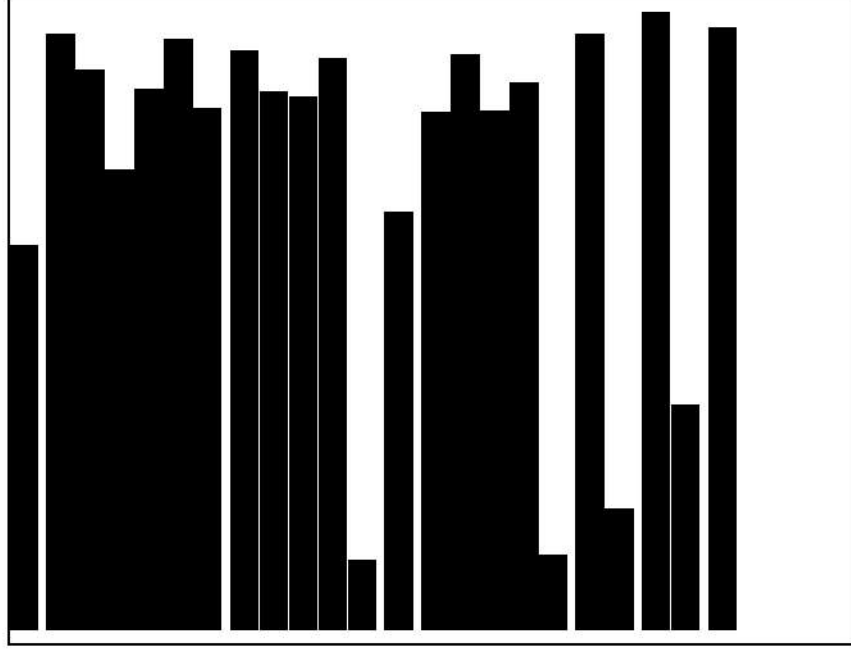
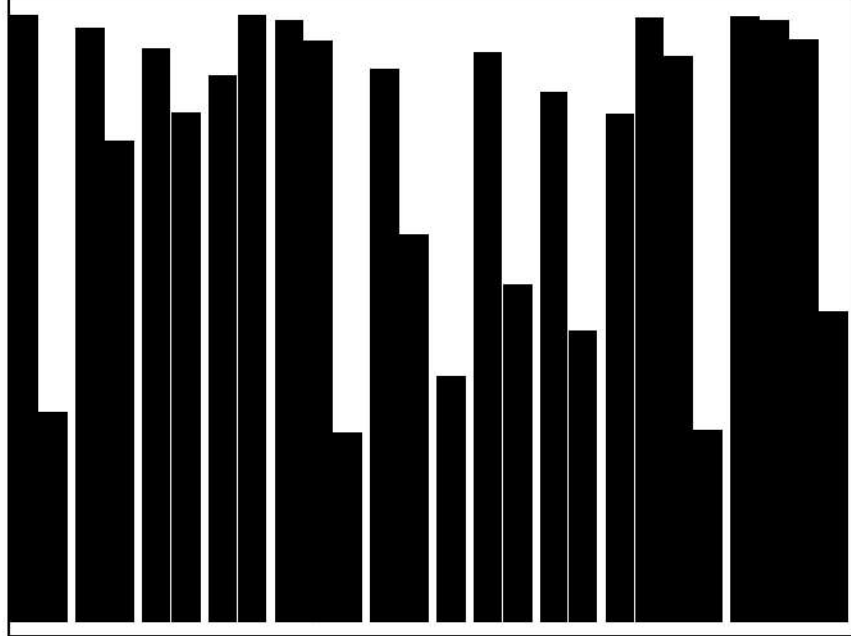
9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Opis proponowanego programu lekowego [77]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

		
--	--	--

9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono dane dotyczące stanu finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. [74].

Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [74], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumabu: fluorouracyl i cisplatyna

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wsłazani objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Fluorouracyl	5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,20	C.26.	bezpłatny
	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,45	7,82	7,60	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,36	15,08	15,08	C.26.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioł. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny

Tabela 23. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [74] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C15 wraz z kodami rozszerzającymi oraz C16.0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fioł. po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,25	67,19	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	1006.0, Capecitabinum	149,04	156,49	134,38	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	1006.0, Capecitabinum	432,00	453,60	447,93	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	059099991004736	1006.0, Capecitabinum	63,99	67,19	67,19	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	059099991004699	1006.0, Capecitabinum	426,60	447,93	447,93	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	059099991011079	1006.0, Capecitabinum	86,40	90,72	67,19	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	059099991011239	1006.0, Capecitabinum	576,00	604,80	447,93	<1>>C.5.a.; <2>>C.5.b.; <3>>C.5.c.	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	
10 mg/ml	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	
	Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
		Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 2 mg/ml								
	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fioł.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fioł.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fioł.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny
	Etopozyl Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etopozyl Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	20 mg/ml								
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	137,16	144,02	144,02	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	20,30	21,32	21,32	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatynny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	1026.0, analogi somatostatyny	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1026.0, analogi somatostatyny	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1026.0, analogi somatostatyny	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatim, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	29,44	C.45.a.	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatim, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	14,72	C.45.a.	bezpłatny
	Sandostatim LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatim LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatim LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	30,78	32,32	32,32	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	61,56	64,64	64,64	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	05909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	123,12	129,28	129,28	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	31,86	33,45	32,32	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	63,72	66,91	64,64	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	127,44	133,81	129,28	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Pacitaxelum	50,44	52,96	52,96	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990874385	1032.0, Pacitaxelum	67,39	70,76	70,76	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990874347	1032.0, Pacitaxelum	25,38	26,65	26,65	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990874408	1032.0, Pacitaxelum	135,00	141,75	141,75	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Pacitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990018406	1032.0, Pacitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
Pacitaxelum	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990018383	1032.0, Pacitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990018420	1032.0, Pacitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Pacitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Pacitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 100 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	216,00	226,80	226,80	C.64.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 140 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	324,00	340,20	330,75	C.64.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 180 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	432,00	453,60	425,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 20 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	43,20	45,36	45,36	C.64.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 250 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	594,00	623,70	590,63	C.64.	bezpłatny
	Temozolomid Accord, kaps. twarde, 5 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,80	11,34	11,34	C.64.	bezpłatny
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	225,00	236,25	236,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	315,00	330,75	330,75	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	405,00	425,25	425,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	45,00	47,25	47,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	1080.0, Temozolomidum	562,50	590,63	590,63	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	1080.0, Temozolomidum	11,25	11,81	11,81	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	1080.0, Temozolomidum	183,60	192,78	192,78	C.64.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Vincristini sulfas	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	1080.0, Temozolomidum	257,04	269,89	269,89	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	1080.0, Temozolomidum	330,48	347,00	347,00	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	1080.0, Temozolomidum	36,72	38,56	38,56	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	1080.0, Temozolomidum	459,00	481,95	481,95	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	1080.0, Temozolomidum	9,18	9,64	9,64	C.64.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,79	26,03	26,03	C.61.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	123,93	130,13	130,13	C.61.	bezpłatny
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	486,86	511,20	226,80	C.63.	bezpłatny
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.	bezpłatny
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	169,35	177,82	136,08	C.63.	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	254,03	266,73	204,12	C.63.	bezpłatny	
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	216,00	226,80	226,80	C.63.	bezpłatny
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.	bezpłatny
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny

9.3. Aktualizacja oraz uzupełnienie analizy w związku z pismem AOTMiT o niezgodnościach względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2021 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

9.3.1. Wnioskowane wskazanie – aktualizacja

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) będzie finansowany w ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15- C16)” [101]:

- **Wskazanie 1:** Leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej;
- **Wskazanie 2:** Leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku oraz ekspresją PD-L1 na komórkach guza wynoszącą $\geq 1\%$ z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo w skojarzeniu z ipilimumabem.

Zleceniodawca wnioskuje o dodanie powyższych wskazań dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [101].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz proponowanym programem lekowym B.58 „Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10 C16)” [97].

Opis zaktualizowanego programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16), wersja zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2022 przedstawiono w załączniku 9.3.2.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Opdivo®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Wnioskowane wskazania są zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów z dziedziny onkologii.

9.3.2. Wielkość populacji docelowej– aktualizacja

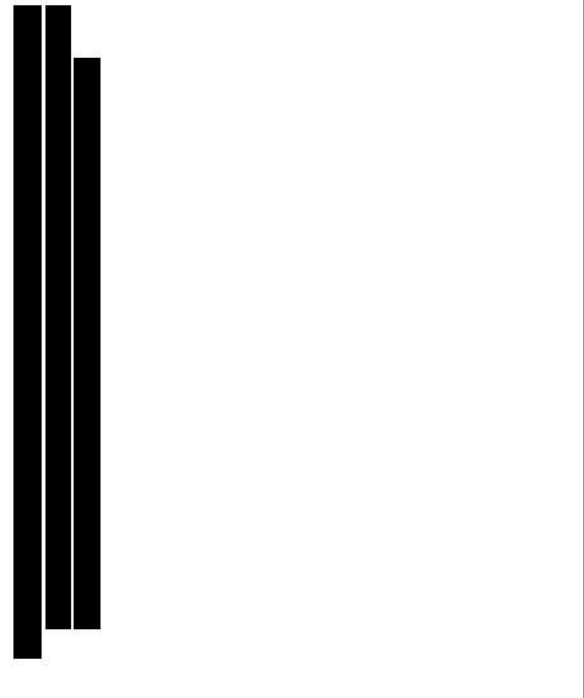
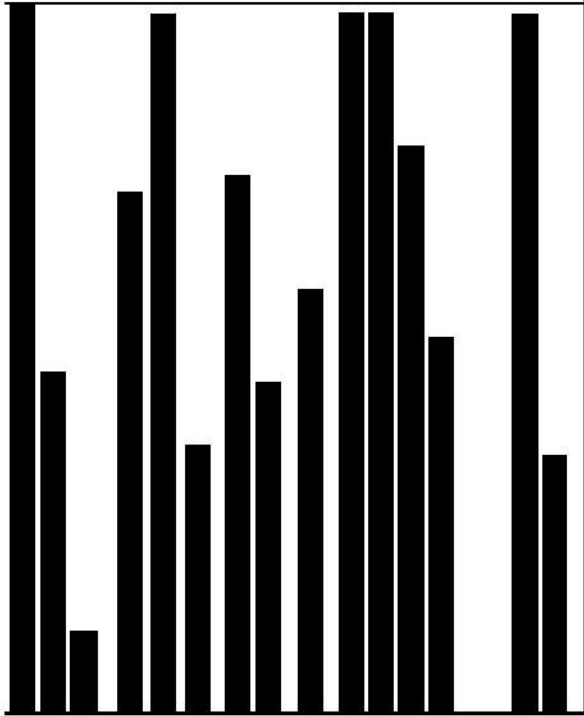
Zaktualizowane oszacowania wielkości populacji docelowej dla każdego z ocenianych wskazań terapeutycznych przedstawiono w zaktualizowanej wersji analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego [108].

9.3.3. Treść zaktualizowanego oraz wnioskowanego programu lekowego, zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia [97]

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

a)



		
--	--	--

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]</p>		
--	--	--

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

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

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

9.3.4. Aktualizacja wytycznych klinicznych: ESMO 2021 oraz Polskiego Konsensusu Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka – aktualizacja 2022

Wytyczne Polskiego Konsensusu Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka [98]

W oparciu o stanowisko przedstawione w aktualizacji *Polskiego Konsensusu Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka*, u każdego chorego z potencjalnie resekcyjnym rakiem żołądka w stopniu zaawansowania cT2 każde N, M0, u którego zakładamy możliwość wykonania operacji R0 oraz u którego nie ma wskazań do pilnej gastrektomii, należy zakwalifikować pacjenta do chemioterapii okołoperacyjnej. U pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym, rekomendowanym na podstawie wyników badań, schematem leczenia jest okołoperacyjna standardowa chemioterapia FLOT. U chorych w dobrym lub średnim stanie ogólnym należy rozważyć okołoperacyjną chemioterapię FOLFOX/XELOX. Stwierdzenie to jest poparte umiarkowanymi dowodami, ale takie rozwiązanie pozwala zwiększyć grupę, która otrzyma chemioterapię okołoperacyjną.

W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii przedoperacyjnie zaleca się następujące opcje terapeutyczne:

- U chorych poddanych chemioterapii okołoperacyjnej zastosowanie radioterapii pooperacyjnej nie przynosi dodatkowych korzyści
- U chorych w stopniu zaawansowania IB lub wyższym, u których przed zabiegiem resekcyjnym nie zastosowano chemioterapii, zaleca się zastosowanie adjuwantowej radiochemioterapii lub – rzadziej – samodzielnej chemioterapii.
- U chorych w stopniu zaawansowania IB lub wyższym, u których podczas zabiegu operacyjnego nie wykonano limfadenektomii D2, zaleca się zastosowanie adjuwantowej radiochemioterapii.
- W przypadku chorych na raka żołądka o zaawansowaniu co najwyżej pT2N0, u których wykonano limfadenektomię D2, można rozważyć uzupełniającą chemioterapię, aczkolwiek w tym przypadku możliwa jest również obserwacja.

U chorych z zaawansowanym, nieerekcyjnym rakiem żołądka, zaleca się stosowanie schematów chemioterapii obejmującej połączenie dwóch lub trzech leków, w tych pochodną platyny i fluoropirymidyny.

Dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych.

U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny.

Szczegółowa analiza polskich, jak również zagranicznych wytycznych klinicznych przedstawiona w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Opdivo® wskazuje, iż wśród pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub opornym na leczenie płaskonabłonkowym rakiem przełyku, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy klasyczny schemat chemioterapii, zawierający fluoropirymidynę oraz platynę. Niniejszy schemat leczenia jest również rekomendowany w ramach wytycznych wskazywanych przez analityków AOTMIT w ramach minimalnych wymagań, będących *Polskim Konsensusem Diagnostyki i Leczenia Raka Żołądka* w przypadku nieresekcyjnego rak żołądka. Niniejsze wytyczne nie wskazują opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w adjuwantowej terapii raka żołądka wśród pacjentów, u których przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego stosowano chemioradioterapię.

Europejskie Wytyczne ESMO dotyczące leczenia raka żołądka (European Society for Medical Oncology) [99]

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2022, dotyczącymi leczenia raka żołądka wśród pacjentów w z rakiem żołądka w stadium zaawansowania \geq IB, u których przed zabiegiem operacyjnym nie stosowano przedoperacyjnej chemioterapii, adjuwantowa chemioterapia jest zalecana. Wśród pacjentów poddanych chirurgii R0, pooperacyjna radioterapia nie przynosi dodatkowych efektów i nie powinna być stosowana. W przypadku pacjentów poddanych śród- lub pooperacyjnej chemioterapii zastosowanie dodatkowo pooperacyjnej radioterapii nie przynosi dodatkowych korzyści i nie powinno być stosowane. W grupie pacjentów nie stosujących przedoperacyjnej chemioterapii, poddanych limfadenektomii D2 (dodatkowo węzły zlokalizowane w pobliżu dużych naczyń w sąsiedztwie trzustki i śledziony) - adjuwantowa chemioradioterapia powinna zostać rozważona. W przypadku pacjentów, u których wykonano resekcję (R1), można rozważyć adjuwantową radioterapię lub chemioterapię (w poszczególnych/indywidualnych przypadkach), nie stanowi ona jednak standardu postępowania.

Wśród pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym, nieoperacyjnym rakiem żołądka w ramach pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na platynie oraz fluoropirymidynie. W przypadku pacjentów z rakiem żołądka i obecnością PD-L1+ rekomenduje się dodanie do powyższej terapii niwolumabu.

Podsumowując wytyczne kliniczne ESMO 2022r., dotyczące leczenia raka żołądka, nie wskazują opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w adjuwantowej terapii raka żołądka, u których przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego stosowano chemioradioterapię. Natomiast w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego/przerzutowego raka żołądka, analogicznie jak w przypadku raka przełyku, rekomenduje się zastosowanie schematów opartych na platynie i fluoropirymidynie oraz dodanie do leczenia niwolumabu (pacjenci z PD-L1+).

9.3.5. Oceniana interwencja – aktualizacja

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Opdivo® w zakresie statusu refundacyjnego w Polsce zgodnie z obowiązującym obecnie Rozporządzeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. [101]

Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14, 101]

Informacje	Opdivo®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1
Kod ATC	L01FF01
Nazwa handlowa	Opdivo
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu, jedna fiołka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu, jedna fiołka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu)
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	4 ml koncentratu w fiołce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiołkę.

Informacje	Opdivo®
	<p><u>10 ml koncentratu</u> w fiolce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.</p> <p><u>12 ml koncentratu</u> w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i niebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.</p> <p><u>24 ml koncentratu</u> w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i czerwonym, matowym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	19 czerwca 2015 r.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia adjuwantowa raka przełyku lub GEJ: 30 lipca 2021 roku [19] ▪ Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ESCC: 5 kwietnia 2022 roku [18]
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Status refundacyjny w Polsce	<p>Lek finansowany w ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64); ▪ B.77. Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICS-10: C81); ▪ B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi; ▪ B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) ▪ B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych; ▪ B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34 oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)
Status refundacyjny w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aktualny brak finansowania we wnioskowanych wskazaniach w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

Dodatkowo, w ramach aktualizacji opisu interwencji ocenianej, uzupełniono dane odnośnie mechanizmu działania oraz przeciwwskazań do stosowania ipilimumabu, który jest stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w populacji pacjentów chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku.

Mechanizm działania: Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T 36 regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Przeciwwskazanie do stosowania ipilimumab to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: chlorowodorek Tris (chlorowodorek 2-amino-2-hydroksymetylo-1,3-propandiolu), sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbat 80, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH).

Podstawowe informacje dotyczące produktu Yervoy® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Yervoy® [109, 101]

Informacje	Yervoy®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
Kod ATC	L01FX04
Nazwa handlowa	Yervoy
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu. Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białozółtego płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg.
Rodzaj i zawartość opakowania	10 ml koncentratu znajduje się w fiolce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiolkę. 40 ml koncentratu znajduje się w fiolce (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminium). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/698/001-002
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	13 lipca 2011 r.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Status refundacyjny w Polsce	Lek finansowany w ramach programów lekowych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64); ▪ B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych; ▪ B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
Status refundacyjny w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Aktualny brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

9.3.6. Opis dodatkowych substancji refundowanych wskazywanych przez analityków AOTMiT

9.3.6.1. Karboplatyna [100]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01XA

Mechanizm działania

Związek koordynacyjny platyny o właściwościach przeciwnowotworowych. Mechanizm działania leku jest podobny jak w przypadku leków alkilujących. Karboplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc międzyłańcuchowe i wewnątrzłańcuchowe wiązania poprzeczne DNA. Prowadzi to do zahamowania wzrostu i podziału komórek, przede wszystkim w szybko rosnących tkankach. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego.

Wskazanie do stosowania

Rak jajnika: Leczenie zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku nieskuteczności innych leków.

Rak płuca: Drobnokomórkowy rak płuca.

Inne nowotwory: Lek stosowany również w innych nowotworach, m.in. płaskonabłonkowym raku głowy i szyi, raku jądra, raku szyjki macicy, guzie Wilmsa, niedrobnokomórkowym raku płuca, nowotworach mózgu (wskazania niezarejestrowane w Polsce).

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na karboplatynę oraz inne związki zawierające platynę. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min). Znaczne zahamowanie czynności szpiku: leukopenia ($< 3000/\mu\text{l}$), małopłytkowość $< 100\ 000/\mu\text{l}$, niedokrwistość). Krwawienia ze zmian nowotworowych.

Upośledzenie słuchu: nie należy stosować u chorych z upośledzeniem słuchu.

Dzieci: nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

Nefrotoksyczność: działanie toksyczne karboplatyny na szpik jest zależne od wydolności nerek, dlatego u chorych z niewydolnością nerek i/lub otrzymujących równocześnie inne leki nefrotoksyczne należy kontrolować czynność nerek przed stosowaniem i w czasie stosowania leku.

Leki cytostaticzne: należy zachować ostrożność podczas równoległego stosowania innych leków cytostaticznych.

Ocena stanu neurologicznego: w czasie stosowania leku wskazana jest regularna ocena stanu neurologicznego pacjenta. U ok. 50% chorych leczonych karboplatyną po wcześniejszym leczeniu cisplatyną zaobserwowano stabilizację i złagodzenie objawów neurotoksyczności obserwowanych po cisplatynie.

Mielosupresja: mielosupresja (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość) jest zależna od dawki i ogranicza jej wielkość. W okresie leczenia często konieczne jest przetoczenie preparatów krwi. Mielosupresja jest bardziej nasiloną u chorych uprzednio leczonych lekami przeciwnowotworowymi (zwłaszcza cisplatyną) i/lub u osób z upośledzoną czynnością nerek.

Wymioty: premedykacja środkami przeciwwymiotnymi i przedłużenie czasu podawania karboplatyny (wlew ciągły lub podawanie przez 5 dni) zmniejszają częstość występowania i nasilenie nudności i wymiotów.

Osoby w podeszłym wieku: należy zachować szczególną ostrożność u chorych w podeszłym wieku. Częstość występowania objawów toksycznych ze strony obwodowego układu nerwowego zwiększa się u chorych po 65. rż. i/lub u osób uprzednio leczonych cisplatyną.

Działanie mutagenne: karboplatyna wykazuje działanie mutagenne.

Oporność krzyżowa: W większości przypadków występuje oporność krzyżowa pomiędzy karboplatyną i cisplatiną.

Dawkowanie

Wyłącznie i.v. Dorośli z prawidłową czynnością nerek niepoddawani uprzednio leczeniu – 400 mg/m² pc. w trwającym 15–60 min wlewie i.v. Leczenia nie należy powtarzać przed upływem 4 tyg. i/lub gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000/μl, a liczba płytek krwi – 100 000/μl. Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% u chorych uprzednio leczonych lekami mielosupresyjnymi lub w złym stanie ogólnym.

U chorych w podeszłym wieku należy zmodyfikować dawkowanie w zależności od ogólnego stanu chorego. W celu dostosowania dawek w kolejnych cyklach zaleca się określenie hematologicznego nadiru poprzez cotygodniowe oznaczanie morfologii krwi obwodowej w trakcie początkowych cykli leczenia.

U chorych z upośledzeniem czynności nerek należy zmodyfikować dawkowanie w początkowym cyklu leczenia: klirens kreatyniny 41–59 ml/min – 250 mg/m² pc., klirens kreatyniny 16–40 ml/min – 200 mg/m² pc. Kolejne dawki powinny być zmodyfikowane w zależności od tolerancji i zakładanego efektu mielosupresyjnego. Innym podejściem pozwalającym określić dawkę jest zastosowanie wzoru Calverta, w którym uwzględnia się wielkość przesączania kłębuszkowego (GRF w ml/min) i docelowe AUC (mg/ml × min): dawka (mg) = (docelowe AUC) × (GRF + 25). W przypadku planowanej monoterapii karboplatyną u nieleczonych wcześniej chorych docelowe AUC wynosi 5–7 mg/ml × min, u leczonych wcześniej chorych – 4–6 mg/ml × min, natomiast w przypadku planowanej chemioterapii karboplatyną i cyklofosfamidem u nieleczonych wcześniej chorych – 4–6 mg/ml × min. Stosowanie karboplatyny w leczeniu skojarzonym wymaga dostosowania dawki zgodnie z przyjętym schematem.

Działania niepożądane

Mielosupresja (czynnik ograniczający dawkę): małopłytkowość (nadir między 14.–21. dniem; liczba płytek powraca do wartości prawidłowych po 35 dniach od początku leczenia), neutropenia, leukopenia (nadir w 21. dniu, w przypadku leczenia skojarzonego w 15. dniu, powrót do wartości prawidłowych w 28. dniu). Nasilenie mielosupresji jest większe u uprzednio leczonych chorych (zwłaszcza cisplatiną) oraz u osób z upośledzoną czynnością nerek.

Zakażenia, krwawienia, niedokrwistość. Nudności, wymioty (u ok. 30% bardzo nasilone, zwykle ustępują 24 h po zakończeniu leczenia i/lub po lekach przeciwwymiotnych). Bóle, biegunka, zaparcia, neuropatie obwodowe (zaburzenia czucia – bardziej narażone są osoby po 65. rż., chorzy uprzednio leczeni cisplatiną lub długotrwałe karboplatyną). Bardzo rzadko ototoksyczność (zaburzenia słuchu w zakresie wysokich częstotliwości 4–8 kHz). Zaburzenia widzenia i smaku. Hiperurykemia. Nefrotoksyczność, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu w surowicy, hiponatremia, zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny, zwiększenie aktywności AST i fosfatazy zasadowej. Objawy nadwrażliwości (osutka, pokrzywka, rumień, świąd, rzadziej skurcz oskrzeli i niedociśnienie, reakcja anafilaktyczna). Rzadko niewydolność serca, zator, udar naczyniowo-mózgowy, osłabienie, utrata włosów. Donoszono o występowaniu zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Status refundacyjny

Karboplatyna jest obecnie refundowana ze środków publicznych w ramach wstępnej chemioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku lub w leczeniu pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w skojarzeniu z paklitakselem oraz radioterapią. W przypadku raka przełyku - refundacja bez zawężeń [101].

9.3.6.2. Paklitaksel [102]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01CD

Mechanizm działania

Pochodna substancji otrzymywanej z kory cisu (*Taxus brevifolia*). Paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Powoduje to zahamowanie niezbędnej dla mitozy i interfazy reorganizacji siatki mikrotubuli. Dodatkowo lek prowadzi do nieprawidłowego układu „wiązek” mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Zatrzymuje podział komórki na granicy meta- i anafazy, indukuje apoptozę.

Wskazanie do stosowania

Rak jajnika: w skojarzeniu z cisplatyną jako lek pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej resekcji. Jako lek drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: leczenie pierwszego rzutu w miejscowo zaawansowanym raku piersi lub raku piersi z przerzutami; lek stosuje się w skojarzeniu z antracyklinami lub trastuzumabem. Leczenie raka piersi z przerzutami, jeżeli leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub nie można było go zastosować. Leczenie uzupełniające raka piersi.

Niedrobnokomórkowy rak płuca: w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i/lub radioterapii.

Mięsak Kaposiego: jako lek drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposiego u chorych na AIDS, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia antracykliną liposomalną.

Dodatkowo: Stosowany także w zaawansowanym drobnokomórkowym raku płuca, raku przełyku, raku pęcherza, nowotworach głowy i szyi, raku szyjki macicy (wskazania niezarejestrowane w Polsce).

Przeciwwskazanie

Reakcje nadwrażliwości na paklitaksel, polietoksyłowany olej rycynowy lub którykolwiek składnik preparatu, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, początkowa liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/ μ l, liczba płytek krwi \leq 100 000/ μ l (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego odpowiednio <1000/ μ l i \leq 75 000/ μ l, a także współistniejące ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenie), ciąża, okres karmienia piersią.

Leczenie skojarzone: w przypadku leczenia skojarzonego paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.

Reakcje nadwrażliwości: w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie leczenie; u takiego chorego nie należy nigdy więcej podawać paklitakselu.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego: paklitaksel powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza zaś neutropenię, dlatego w trakcie leczenia należy regularnie kontrolować morfologię krwi obwodowej z obrazem odsetkowym i nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości \geq 1500/ μ l, a liczba płytek krwi – \geq 100 000/ μ l, a u chorych z mięsakiem Kaposiego odpowiednio \geq 1000/ μ l, a liczba płytek krwi – \geq 75 000/ μ l. U pacjentów, u których w czasie podawania paklitakselu wystąpiła ciężka neutropenia (<500/ μ l przez 7 dni i dłużej), posocznica jako następstwo neutropenii, należy zmniejszyć dawkę leku w dalszej terapii.

Zapalenie błon śluzowych: W razie pojawienia się umiarkowanego lub ciężkiego zapalenia błon śluzowych dawkę paklitakselu podawaną w kolejnych cyklach należy zmniejszyć.

Neuropatia: neuropatia, głównie neuropatia obwodowych nerwów czuciowych, występuje bardzo często i zwykle ma łagodny lub umiarkowany charakter. W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej należy rozważyć korzyści związane z kontynuacją leczenia wobec zagrożeń, a dawkę podawaną we wszystkich kolejnych cyklach zmniejszyć.

Zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego: u chorych, u których w czasie leczenia wystąpiły poważne zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego, w trakcie kolejnych cykli leczenia należy monitorować czynność serca.

Monitorowanie czynności życiowych w czasie wlewu: ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, nadciśnienia, bradykardii, częstoskurczu, kołatania serca oraz omdlenia u wszystkich chorych zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, zwłaszcza w pierwszej godzinie wlewu.

Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego: zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika.

Neurotoksyczność: u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną wiąże się z większą częstością występowania objawów neurotoksycznych niż u leczonych paklitakselem w monoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby: należy zachować szczególną ostrożność u chorych z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby, ponieważ przy podawaniu leku w długotrwałym wlewie i.v. może dojść do nasilenia toksycznego wpływu leku na szpik.

Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy: rzadko donoszono o przypadkach występowania rzekomobloniastego zapalenia okrężnicy u pacjentów, u których nie stosowano równocześnie terapii antybiotykami; należy to uwzględnić przy rozpoznaniu różnicowym przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki podczas leczenia paklitakselem lub krótko po leczeniu.

Śródmiąższowe zapalenie płuc: paklitaksel, zwłaszcza u chorych poddawanych jednocześnie radioterapii płuc i/lub leczeniu gemcytabiną, niezależnie od kolejności leczenia, może się przyczyniać do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Działania karcinogenne, genotoksyczne, mutagenne: Paklitaksel jest związkiem o potencjalnym działaniu karcinogennym i genotoksycznym; wykazano mutagenne działanie leku.

Dodatkowe składniki preparatu: Preparat zawiera etanol, należy brać pod uwagę wpływ na OUN i inne skutki działania.

Dzieci: Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

Dawkowanie

Rak jajnika: Jako lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną: 135 mg/m² pc. we wlewie i.v. trwającym 24 h co 3 tyg. lub 175 mg/m² pc. we wlewie i.v. trwającym 3 h, po którym podaje się dawkę 75 m² pc. cisplatyny z zachowaniem 3 tyg. przerwy między cyklami chemioterapii. Jako lek drugiego rzutu – 175 mg/m² pc. we wlewie i.v. trwającym 3 h co 3 tyg.

Leczenie pierwszego rzutu w raku piersi: W przypadku stosowania w skojarzeniu z antracykliną 220 mg/m² pc. we wlewie i.v. trwającym 3 h co 3 tyg.; lek należy podawać 24 h po zastosowaniu antracykliny. W przypadku stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem 175 mg/m² pc. we wlewie i.v. trwającym 3 h co 3 tyg.; lek należy podawać następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu, a jeżeli była ona dobrze tolerowana, kolejne dawki można podawać bezpośrednio po podaniu trastuzumabu.

Leczenie drugiego rzutu w raku piersi: 175 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie i.v. Leczenie uzupełniające raka piersi. 175 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie i.v. po zastosowaniu leczenia standardowego; leczenie powinno obejmować 4 cykle z zachowaniem 3 tyg. przerwy pomiędzy kolejnymi cyklami.

Niedrobnokomórkowy rak płuca. Jako lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną: 175 mg/m² pc. w trwającym 3 h wlewie i.v. co 3 tyg. Następnie 80 mg/m² pc. cisplatyny. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od tolerancji leku przez chorego.

Działania niepożądane

Bardzo często: zakażenia (w tym opryszczka pospolita, zakażenie grzybicze [kandydoza] błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie błon śluzowych nosa), ciężka neutropenia, ciężka leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, mielosupresja, niewielkie reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia krwi do głowy i osutka), brak łaknienia, neuropatia (głównie obwodowa), parestezja, senność, niedociśnienie, łysienie, ból stawów, ból mięśni, osłabienie, ból, obrzęk, łącznie z obrzękiem obwodowym i twarzy.

Często: zespół dolegliwości grypowych, gorączka neutropeniczna, ciężka neuropatia (głównie obwodowa), zawroty głowy, nerwowość, bezsenność, depresja, zaburzenia intelektualne, zmniejszona ruchliwość (hipokineza), zaburzenia chodu, upośledzenie czucia dotyku (niedoczulica), zaburzenia smaku, ból głowy, dzwienie w uszach, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, omdlenie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenie krwi do głowy), duszności, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zaparcia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, bóle brzucha, suchość w ustach, owrzodzenie ust, smolisty stolec, niestrawność, przejściowe zmiany skórne, suchość skóry, złuszczające zapalenie skóry, wysypka, świąd, trądzik, przejściowe i łagodne zmiany w obrębie paznokci, ból kości, skurcze mięśni nóg, nienormalne osłabienie pewnych grup mięśni (nużliwość), ból pleców, bolesne oddawanie moczu, łagodne reakcje w miejscu podania leku (rumień, tkliwość uciskowa, zmiany barwy skóry lub obrzęk w miejscu wkłucia, ból, wynacznienie), złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej.

Niezbyt często: zakażenia o ciężkim charakterze, wstrząs septyczny, ciężka niedokrwistość, opóźnione reakcje nadwrażliwości, znaczące reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie, obrzęk naczyńioruchowy, zaburzenia oddechowe, uogólniona pokrzywka), odwodnienie, ubytek masy ciała i przyrost masy ciała, suchość gałek ocznych, niedowidzenie, zaburzenia pola widzenia, zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, bezobjawowy częstoskurcz komorowy, częstoskurcz z bigemią, blok AV i omdlenie, zawał serca, zakrzepowe zapalenie żył, nadciśnienie, zakrzepica, zmiany barwy paznokci oraz odbarwienie łożyska paznokcia, znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny.

Rzadko: zapalenie płuc, reakcje anafilaktyczne, neuropatia ruchowa (z niedowładem wiotkim), wysięk do opłucnej, zwłóknienie płuc, rumień.

Bardzo rzadko: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, wstrząs anafilaktyczny (w tym zgon spowodowany nadwrażliwością), stany splątania, ostra encefalopatia, neuropatia nerwów autonomicznych (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i ortostatycznych spadków ciśnienia), napady typu padaczkowego, uszkodzenie nerwu wzrokowego i/lub zaburzenia widzenia (mroczki iskrzące; zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane), czuciowo-nerwowa utrata słuchu, zawroty głowy, migotanie przedsionków, wstrząs, kaszel, nadciśnienie płucne, niedrożność jelit, perforacja jelit, rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zakrzepica krezki, martwicze zapalenie okrężnicy, zapalenie przełyku, puchlina brzuszna, ostre zapalenie trzustki, martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa, zespół Stevensa i Johnsona, martwica rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, oddzielanie się płytki paznokci od łożyska (pacjenci podczas leczenia powinni stosować ochronę rąk i stóp przed światłem słonecznym).

Status refundacyjny

Paklitaksel jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem leczenia chirurgicznego. W przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia [101].

9.3.6.3. Irynotekan [103]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01XX

Mechanizm działania

Lek przeciwnowotworowy z grupy inhibitorów topoiizomerazy I, półsyntetyczna pochodna kamptotecyny – alkaloidu uzyskiwanego z drzewa *Camptotheca acuminata*. Topoiizomeraza I poprzez indukcję odwracalnych nacięć w pojedynczym łańcuchu DNA zmniejsza jego napięcie torsyjne. Irynotekan i jego aktywny metabolit – 7-etylo-10-hydroksykamptotecyna (SN-38) – wiążą się z kompleksem składającym się z DNA i topoiizomerazy I, przez co zapobiegają ponownemu połączeniu nici (religacji) pojedynczego łańcucha. Cytotoksyczność irynotekanu wiąże się z uszkodzeniem podwójnej spirali DNA w trakcie jej syntezy, kiedy to enzymy replikacyjne wchodzi w reakcję z trzeciorzędowym kompleksem składającym się z topoiizomerazy I, DNA i irynotekanu lub SN-38. Komórki ssaków nie potrafią skutecznie naprawiać powstałych w ten sposób uszkodzeń podwójnej spirali DNA i w rezultacie dochodzi do ich śmierci. Irynotekan jest rozpuszczalnym w wodzie prekursorem swego aktywnego metabolitu SN-38, który ma charakter lipofilny. SN-38 jest ok. 1000 razy silniejszym inhibitorem topoiizomerazy I niż irynotekan. Działanie cytotoksyczne obu związków jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S. In vitro nie są rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR, która jest odpowiedzialna za oporność wielolekową komórek nowotworowych, wykazują także działanie cytotoksyczne względem populacji komórek odpornej na doksorubicynę i winblastynę. Wykazuje działanie cytotoksyczne przeciwko modelowym nowotworom mysim: gruczolakorakom piersi, trzustki, jelita grubego, przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom: gruczolakorakowi okrężnicy, piersi, żołądka; jest również aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę). Irynotekan wykazuje także działanie hamujące na acetylocholinoesterazę. Nie wykazuje oporności krzyżowej z 5-fluorouracylem.

Wskazanie do stosowania

Rak okrężnicy i/lub odbytnicy: Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u chorych, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii, lub w monochemioterapii u chorych po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. Leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem rozsianej postaci raka okrężnicy lub odbytnicy.

Rak jelita grubego: Leczenie skojarzone z cetuksymabem pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan lub u osób nieleczonych dotychczas z powodu raka jelita grubego z przerzutami. Leczenie pierwszego rzutu rozsianej postaci raka jelita grubego, w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem lub bez niego.

W badaniach klinicznych: Stosowany również w badaniach klinicznych w przypadkach drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi, wątroby, jajnika, szyjki macicy, przełyku, żołądka, trzustki, nerki, międzybłoniaka oraz nowotworów złośliwych głowy i szyi.

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelita grubego. Niewydolność szpiku, która uniemożliwia chemioterapię. Stężenie bilirubiny w surowicy 3-krotnie

przekraczające górną granicę normy. Stan sprawności >2 według klasyfikacji ŚOZ. Jednoczesne podawanie preparatów dziurawca.

Kontrola przebiegu leczenia: w trakcie leczenia przed każdorazowym podaniem leku konieczna jest kontrola czynności wątroby i co tydzień morfologii krwi obwodowej z obrazem odsetkowym.

Biegunka: późna biegunka powodująca odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe lub posocznicę może zagrażać życiu chorego. Konieczne jest szybkie zastosowanie loperamidu oraz monitorowanie stanu chorych i w razie konieczności wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i/lub rozpoczęcie antybiotykoterapii, jeśli u chorego stwierdza się niedrożność jelit, gorączkę lub ciężką neutropenię. U chorych, u których istnieje ryzyko wystąpienia powikłań, zwłaszcza klasyfikowanych do grupy 2 według ŚOZ, lub gdy można podejrzewać, że chorzy nie będą w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych, zaleca się ścisły nadzór szpitalny. Jeśli biegunce towarzyszy gorączka lub wymioty, konieczne jest dożylne uzupełnianie płynów lub nie ma poprawy po 48 h stosowania loperamidu, chorych należy hospitalizować. Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie.

Ostry zespół cholinergiczny: w przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (wczesna biegunka, pocenie się, bolesne skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic, ślinienie), jeśli nie ma przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny s.c. (ostrożnie w przypadku chorych na astmę); u osób, u których ostry i ciężki zespół cholinergiczny występował już wcześniej, zaleca się profilaktyczne zastosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek irynotekanu.

Śródmiąższowe zapalenie płuc: ze względu na ryzyko wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc pacjentów z czynnikami ryzyka należy monitorować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Dzieci: nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku: należy zachować ostrożność i monitorować chorych w podeszłym wieku ze względu na większe ryzyko wystąpienia u nich późnej biegunki.

Dawkowanie

Wlew i.v. trwający 30–90 min. Istnieje kilka schematów podawania leku.

Monoterapia: 350 mg/m² pc. 1 ×/3 tyg.

W leczeniu skojarzonym: 180 mg/m² pc. 1 ×/2 tyg., w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, które podaje się we wlewie i.v. po skończeniu wlewu z irynotekanu; stosuje się także 125 mg/m² pc. 1 ×/tydz. przez 4 tyg., następnie 2 tyg. przerwy. Dawki irynotekanu można modyfikować w kolejnych cyklach w zależności od nasilenia działań niepożądanych. Leczenie kontynuować do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub znacznego nasilenia działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek. U chorych z zaburzeniem czynności wątroby dawkowanie leku należy dostosować do stężenia bilirubiny we krwi (szczegółowe informacje – patrz: zarejestrowane materiały producenta). U chorych z zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się stosowania leku ze względu na brak badań klinicznych. U chorych w podeszłym wieku należy szczególnie ostrożnie dostosować dawki, biorąc pod uwagę możliwe współistniejące zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Działania niepożądane

Nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych.

Wczesna biegunka – występuje do 24 h po podaniu leku i towarzyszy jej ostry zespół cholinergiczny: zwężenie źrenic, łzawienie, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, nasilone wydzielanie śliny, pocenie się,

rozszerzenie naczyń krwionośnych, spadek ciśnienia tętniczego, dreszcze, uczucie rozbicia, bóle brzucha – leczenie 0,25–1 mg atropiny s.c.

Późna biegunka – występuje po 24 h i nieleczona może zagrażać życiu chorego; leczenie początkowo 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2 h przez 12–48 h, aż upłynie 12 h bez biegunki, w skojarzeniu z antybiotykami o szerokim spektrum działania, szczególnie w przypadkach współwystępującej neutropenii.

Zaparcie, dyspepsja, neutropenia, leukopenia, zakażenia, małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie kąticy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy, brak łaknienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niedrożność jelit, łagodne skórne reakcje alergiczne, odczyny w miejscu podania, osłabienie, bóle głowy i pleców, przemijająca utrata włosów, skurcze mięśniowe, mrowienie, bardzo rzadko przemijające zaburzenia mowy, zwiększenie aktywności amylazy i/lub lipazy w surowicy, zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie, niewydolność serca u chorych z posocznicą, nadciśnienie, sporadycznie perforacja jelita, duszność.

Status refundacyjny

Irynotekan jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku i żołądka [101].

9.3.6.4. Schemat ECF (epirubicyna+cisplatyna +fluorouracyl)

Skład schematu chemioterapii ECF zawiera w swoim składzie cisplatynę oraz fluorouracyl które zostały szczegółowo scharakteryzowane w ramach analizy problemu decyzyjnego w rozdziale 4.2, tj. *Informacje o alternatywnych technologiach medycznych*. W ramach uzupełnienia opisu składowych wchodzących w skład schematu ECF uwzględniono opis epirubicyny.

Epirubicyna [104]:

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01DB

Mechanizm działania

Antybiotyk cytostatyczny z grupy antracyklin, 4^o epimer doksorubicyny. Epirubicyna jest słabszą zasadą niż doksorubicyna, jest także bardziej lipofilna i szybciej przenika do wnętrza komórek. Wydalanie z komórek również następuje szybciej, zmniejszając narażenie organizmu na toksyczne działanie leku. Lek wbudowuje się w strukturę DNA i powoduje jego rozerwanie oraz fragmentację. Prowadzi to do zahamowania replikacji DNA oraz hamuje syntezę RNA i białek. Działanie leku może być również związane z powstawaniem wolnych rodników, które powodują peroksydację lipidów błon komórkowych oraz inaktywację enzymów łańcucha oddechowego w mitochondriach. Działa najsilniej w fazie S i G2, słabiej – G1 oraz M. Lek charakteryzuje się większym indeksem terapeutycznym niż doksorubicyna. Nie przenika przez barierę krew–mózg.

Wskazanie do stosowania

Leczenie nowotworów: w monoterapii lub leczeniu skojarzonym raka piersi, chłoniaków złośliwych, mięsaków tkanek miękkich, raka okrężnicy i odbytnicy, raka głowy i szyi, drobnokomórkowego raka płuca, raka jajnika i białaczek. Dopęcherzowo w profilaktyce wznów miejscowych po przezcewkowej resekcji powierzchniowego raka pęcherza moczowego oraz raka in situ pęcherza moczowego. Ponadto rak żołądka, rak gruczołu krokowego, rak wątroby, rak trzustki, rak tarczycy, rak oskrzeli, ostra białaczka limfoblastyczna, siatkówczak i inne nowotwory łagodne u dzieci.

Przeciwwskazanie

Znaczne upośledzenie czynności szpiku kostnego spowodowane wcześniejszym stosowaniem chemioterapii lub radioterapii, ciężka niewydolność wątroby lub serca, świeży zawał serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie m. sercowego.

Stosowanie dopęcherzowe: dopęcherzowo nie stosować u osób z zakażeniem dróg moczowych, zapaleniem pęcherza moczowego lub krwimoczem.

Inne antracykliny: nie stosować u chorych, którzy otrzymali maks. dawkę kumulacyjną innych antracyklin.

Przygotowanie do podawania leku, kontrola przebiegu leczenia: przed podaniem niezbędna jest kontrola morfologii krwi obwodowej w celu oceny czynności szpiku kostnego. Należy prowadzić stałą kontrolę liczby krwinek białych, czerwonych i płytek krwi. Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy wykonywać badania czynności wątroby (AST, ALT, fosfataza zasadowa, bilirubina, próba BSP). Podczas leczenia należy monitorować czynność serca.

Kardiotoksyczność: uszkodzenie serca może się pojawić nawet kilka tygodni po zakończeniu leczenia; może nie być podatne na leczenie. Potencjalne ryzyko kardiotoksyczności może być większe u chorych, którzy podczas leczenia lub wcześniej byli poddani radioterapii śródpiersia. Przy ustalaniu maks. dawek kumulacyjnych epirubicyny należy brać pod uwagę każde równocześnie prowadzone leczenie lekami potencjalnie kardiotoksycznymi. Zaleca się wykonanie EKG przed każdym cyklem leczenia i po nim. Spłaszczenie lub odwrócenie załamka T, obniżenie odcinka S-T lub wystąpienie zaburzeń rytmu są na ogół przejściowe i odwracalne i nie muszą być wskazaniem do przerywania leczenia. Kardiomiopatia wywołana przez antracykliny, a zwłaszcza przez doksorubicynę, jest połączona z trwałymi nieprawidłowościami QRS, przedłużeniem poza normę przerwy skurczowej (PEP/LVET) i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej. U chorych nieleczonych uprzednio doksorubicyną ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca zwiększa się znacznie po podaniu dawki kumulacyjnej >900 mg/m² pc.

Stężenie kwasu moczowego we krwi: należy kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi.

Białaczka szpikowa: stosowanie epirubicyny w skojarzeniu z innymi cytostatykami uszkadzającymi DNA jest związane z potencjalnym ryzykiem rozwoju wtórnej białaczki szpikowej, która może się charakteryzować krótkim okresem latencji.

Dawkowanie

We wstrzyknięciach i.v. Dorośli: w monoterapii: 60–120 mg/m² pc. w ciągu 3–10 min co 21 dni. U chorych z upośledzoną czynnością szpiku kostnego 60–75 mg/m² pc. Dawkę można podać jednorazowo lub w 2–3 daw. podz. przez kolejne 2–3 dni. W skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w zależności od przyjętego schematu leczenia dawkę epirubicyny należy odpowiednio zmniejszyć. W raku piersi także w dużych dawkach: w monoterapii do 135 mg/m² pc., w skojarzeniu z innymi cytostatykami do 120 mg/m² pc. Lek należy podawać co 3–4 tyg. W przebiegu chemioterapii uzupełniającej raka piersi u pacjentek z przerzutami do węzłów pachowych 100–120 mg/m² pc.

Zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek: u chorych z uszkodzeniem wątroby dawkę należy zmniejszyć: stężenie bilirubiny 1,4–3 mg/100 ml lub próba BSP 9–15% – dawkę należy zmniejszyć o 50%; przy ciężkim uszkodzeniu wątroby (stężenie bilirubiny >3 mg/100 ml lub próba BSP >15%) dawkę należy zmniejszyć o 75%. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek zmniejszenie dawki leku nie jest konieczne, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek rozważyć zmniejszenie dawki.

Dawka kumulacyjna: nie należy przekraczać kumulacyjnej dawki 550 mg/m² pc. W przypadku wcześniejszej radioterapii śródpiersia maks. dawka kumulacyjna nie powinna przekraczać 400–450 mg/m² pc.

Dopęcherzowo. 50 mg epirubicyny rozpuszczonej w 25–50 ml 0,9% roztw. NaCl 1 ×/tydz. przez 8 tyg. W przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę do 30 mg. W leczeniu raka in situ pęcherza moczowego w zależności od tolerancji – do 80–100 mg. W profilaktyce nawrotów raka powierzchniowego pęcherza moczowego po elektroresekcji przezcewkowej: 50 mg 1 ×/tydz. przez 4 tyg., a następnie 1 ×/mies. przez 11 mies. w tej samej dawce. Po zakończeniu podawania leku chory powinien powstrzymać się od oddawania moczu przez 1 h.

Działania niepożądane

Zakażenia, ostra białaczka limfoblastyczna lub mieloblastyczna, upośledzenie czynności szpiku kostnego, leukopenia (nadir między 10. a 14. dniem; po 21 dniach powrót liczby leukocytów do normy), neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, anafilaksja, anoreksja, odwodnienie, zapalenie spojówek lub rogówek, kardiotoksyczność (zmiany w EKG, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca), uderzenia gorąca, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, wstrząs, utrata włosów (u 60–90% leczonych), zapalenie błon śluzowych i/lub jamy ustnej (5–10 dni po rozpoczęciu leczenia w postaci zapalenia błony śluzowej jamy ustnej z bolesnymi nadżerkami, umiejscowionymi głównie wzdłuż brzegów języka i podjęzykowo), hiperpigmentacja błony śluzowej jamy ustnej, skóry lub paznokci, ból, uczucie palenia, nadżerki, krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, swędzenie, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, wystąpienie odczynu zapalnego po podaniu leku w miejscu wcześniej naświetlanym, pokrzywka, rumień, zaczerwienienie, czerwone zabarwienie moczu 1–2 dni po podaniu, brak miesiączki, złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, osłabienie. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w wyniku szybkiego rozpadu komórek nowotworowych, zmiany stężenia aminotransferaz, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Wynaczynienie powoduje uszkodzenie i martwicę tkanek; nie podawać *i.m.* ani *s.c.*

Podczas podawania dopęcherzowego ogólnoustrojowe działania niepożądane występują rzadko; najczęściej obserwuje się polekowe zapalenie pęcherza moczowego, czasem o charakterze krwotocznym.

Status refundacyjny:

Epirubicyna jest obecnie refundowana ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku i żołądka [101].

9.3.6.5. Schemat EOX (epirubicyna+oksaliplatyna+kapecytabina)

Schemat chemioterapii EOX zawiera w swoim składzie epirubicynę, która została opisana powyżej. W ramach uzupełnienia opisu składowych wchodzących w skład schematu EOX uwzględniono charakterystykę oksaliplatyny oraz kapecytabiny.

Oksaliplatyna [105]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01XA

Mechanizm działania

Związek kompleksowy platyny z 1,2-diaminocykloheksanem oraz grupą szczawianową. In vitro wykazuje szerokie spektrum cytotoksyczne oraz działanie przeciwnowotworowe w różnych układach modelowych guzów, w tym raka okrężnicy i odbytnicy u człowieka, a także w innych modelach opornych na cisplatynę. Wykazuje synergistyczne działania cytotoksyczne z 5-fluorouracylem. Uwodnione pochodne powstające w procesie biotransformacji oksaliplatyny hamują syntezę DNA, tworząc wewnątrz- i międzyłańcuchowe połączenia krzyżowe w DNA.

Wskazanie do stosowania

Leczenie raka odbytnicy i okrężnicy: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym: leczenie raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, leczenie uzupełniające raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego.

Przeciwwskazanie

Znana nadwrażliwość na oksaliplatynę, objawy zahamowania czynności szpiku kostnego (neutrofile $<2000/\mu\text{l}$ i/lub liczba płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{l}$) lub obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniami czynnościowymi stwierdzone przed 1. cyklem leczenia, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny $<30\ \text{ml/min}$), okres karmienia piersią.

Zaburzenia czynności nerek: ostrożnie u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek – rozważyć indywidualnie korzyści i ryzyko, ściśle śledzić stan nerek i dostosować dawkę w zależności od działań niepożądanych.

Nadwrażliwość na inne związki platyny: ostrożnie u osób z nadwrażliwością na inne związki platyny; w razie wystąpienia reakcji podobnej do anafilaktycznej natychmiast przerwać wlew, zastosować odpowiednie leczenie i nigdy więcej nie podawać oksaliplatyny.

Wynacznienie: w razie wynacznienia natychmiast przerwać wlew i zastosować miejscowe leczenie objawowe.

Neurotoksyczność: ściśle obserwować chorych pod kątem działania neurotoksycznego oksaliplatyny, zwłaszcza jeśli podaje się także inne leki neurotoksyczne. Przed każdym podaniem leku i okresowo po jego podaniu należy wykonać badanie neurologiczne. U chorych, u których w trakcie dwugodzinnego wlewu i.v. lub kilka godzin po nim wystąpiły ostre zaburzenia czucia w gardle i krtani, następny wlew powinien trwać $>6\ \text{h}$. W razie wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego (przeczulica, zaburzenia czucia) należy zmodyfikować dawkę.

Leki przeciwwymiotne: stosować silne leki przeciwwymiotne zapobiegawczo lub leczniczo w razie wystąpienia nudności i wymiotów. Ciężka biegunka i wymioty mogą doprowadzić do odwodnienia, porażennej niedrożności jelit lub innego rodzaju niedrożności, hipokaliemii, kwasicy metabolicznej lub zaburzeń czynności nerek.

Kontrola morfologii krwi: kontrolować morfologię krwi obwodowej z obrazem odsetkowym przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym następnym cyklem; jeśli liczba neutrofilii jest $<1500/\mu\text{l}$ lub liczba płytek krwi $<50\ 000/\mu\text{l}$, należy opóźnić podanie leku aż do momentu poprawy parametrów. W razie wystąpienia zapalenia błon śluzowych albo zapalenia jamy ustnej z neutropenią lub bez niej należy opóźnić podanie następnej dawki do momentu poprawy objawów zapalenia lub zwiększenia liczby neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$.

5-fluorouracyl: przy podawaniu oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem należy przestrzegać zasad modyfikowania dawki w zależności od objawów działania toksycznego 5-fluorouracylu.

Zaburzenia układu oddechowego: w razie wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego (suchy kaszel, duszność, trzeszczenia, nacieki w płucach) należy przerwać stosowanie oksaliplatyny do czasu wykluczenia choroby śródmiąższowej lub zwłóknienia płuc.

Obwodowa neuropatia czuciowa: należy informować pacjentów o możliwości wystąpienia nieprzemijających objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby: w razie uzyskania nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby albo nadciśnienia wrotnego należy wziąć pod uwagę bardzo rzadkie przypadki zaburzeń naczyńowych wątroby wywołanych przez leki.

Dawkowanie

Leczenie uzupełniające raka okrężnicy – $85\ \text{mg/m}^2\ \text{pc. co 2 tyg. przez 12 cykli}$, leczenie raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami – $85\ \text{mg/m}^2\ \text{pc. co 2 tyg.}$; dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji leku. W razie wystąpienia objawów ze strony układu nerwowego (przeczulica, zaburzenia czucia) należy zmodyfikować dawkę

w zależności od ich nasilenia i czasu trwania: uciążliwe objawy, trwające >7 dni albo utrzymująca się do następnego cyklu leczenia przeczulica bez zaburzeń czynnościowych – zmniejszyć następną dawkę do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy); utrzymujące się do następnego cyklu leczenia przeczulica i zaburzenia czynnościowe – przerwać leczenie oksaliplatyną; ustąpienie objawów po zaprzestaniu podawania oksaliplatyny – można rozważyć powtórne rozpoczęcie leczenia. W razie wystąpienia biegunki 4. stopnia, neutropenii 3. lub 4. stopnia (<1000/ μ l), małopłytkowości (<50 000/ μ l) należy zmniejszyć dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² pc. (w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy) oraz zmniejszyć odpowiednio dawkę 5-fluorouracylu.

Działania niepożądane

Bardzo często: zakażenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, reakcje alergiczne, anoreksja, nieprawidłowe stężenie glukozy i sodu we krwi, hipokaliemia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, krwawienie z nosa, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, choroba skóry, łysienie, ból pleców, uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, ból, reakcja w miejscu podania, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy).

Często: zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia z gorączką, posocznica z neutropenią, odwodnienie, depresja, bezsenność, zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, krwiomocz, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, krwotok z odbytnicy, czkawka, ból w klatce piersiowej, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, złuszczenie się skóry (zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka (także z rumieniem), nasilone pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, bolesne, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami).

Niezbyt często: kwasica metaboliczna, nerwowość, ototoksyczność, niedrożność jelit, zaczopowanie jelit.

Rzadko: małopłytkowość immunoalergiczna, niedokrwistość hemolityczna, dyzartria, przemijające pogorszenie ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, głuchota, śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, zapalenie okrężnicy.

Bardzo rzadko: zespół niedrożności zatok wątrobowych, ostra nefropatia cewkowo-śródmiaższowa prowadząca do ostrej niewydolności nerek. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych – patrz: zarejestrowane materiały producenta.

Status refundacyjny:

Oksaliplatyna jest obecnie refundowana ze środków publicznych w leczeniu raka żołądka [101].

Kapecytabina [106]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01BC

Mechanizm działania

Pozbawiony działania cytotoksycznego karbaminian fluoropirymidyny będący prekursorem 5-fluorouracylu (5-FU). Enzymem odpowiedzialnym za ostateczną konwersję cząsteczki do 5-FU jest fosforylaza tymidynowa

(ThyPase) występująca w tkance nowotworowej, a także, choć w mniejszym stężeniu, w prawidłowych tkankach. Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. 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.

Wskazanie do stosowania

Rak okrężnicy: Leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III.

Rak jelita grubego i odbytnicy: Leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

Rak żołądka: Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny.

Rak piersi: W skojarzeniu z docetakselem leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego zawierającego antracykliny.

Monoterapia miejscowo zaawansowanego albo uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami opartymi na antracyklinach lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Przeciwwskazanie

Ciężkie i nietypowe odczyny na leczenie pochodnymi fluoropirymidyny w wywiadzie, nadwrażliwość na kapecytabinę, fluorouracyl lub którykolwiek składnik preparatu, niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość, ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), ciąża, okres karmienia piersią; nie stosować u chorych leczonych sorywudyną lub jej analogami, np. brywudyną; stosując kapecytabinę w leczeniu skojarzonym, należy również uwzględnić przeciwwskazania do stosowania leku podawanego w skojarzeniu.

Biegunka: pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity; można zastosować standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). W przypadku wystąpienia nasilonej biegunki (2.–4. stopień wg NCIC CTC) konieczne może być zmniejszenie dawki. Podczas leczenia należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia, w razie jego wystąpienia należy je odpowiednio korygować; w przypadku odwodnienia ≥ 2 . stopnia należy przerwać podawanie kapecytabiny do czasu jego ustąpienia; po wznowieniu leczenia konieczna może być modyfikacja dawkowania.

Zespół dłoniowo-podeszwowy: w przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) 2. lub 3. stopnia należy przerwać leczenie kapecytabiną do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1.; w przypadku zespołu 3. stopnia kolejne dawki leku należy zmniejszyć.

Stany wymagające zachowania szczególnej ostrożności: należy zachować szczególną ostrożność u chorych z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca, chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie, chorych z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią, chorych z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: przerzutami do OUN, neuropatiami, chorych na cukrzycę lub z zaburzeniami elektrolitowymi.

Niewydolność wątroby: zachować ostrożność i monitorować chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Należy przerwać leczenie w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy normy lub zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy.

Niewydolność nerek: u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek działania niepożądane 3. i 4. stopnia występują częściej niż w populacji ogólnej.

Dzieci: nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

Niedobór DPD: chorych z rozpoznaniem niedoborem DPD nie powinno się leczyć kapecytabiną; u chorych z nierozpoznanym wcześniej niedoborem aktywności DPD leczonych kapecytabiną, mogą wystąpić zagrażające życiu objawy toksyczności.

Objawy toksyczności: w przypadku wystąpienia objawów toksyczności 2–4 stopnia leczenie należy niezwłocznie przerwać do czasu ustąpienia obserwowanego objawu toksyczności. Decyzję o odstawieniu leku na stałe należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

Powikłania okulistyczne: pacjentów, szczególnie z chorobami oczu w wywiadzie, powinno się starannie kontrolować w celu wykrycia powikłań okulistycznych, takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki; w razie konieczności należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Dawkowanie

Monoterapia: w raku okrężnicy, okrężnicy i odbytnicy oraz miejscowo zaawansowanym raku piersi lub raku piersi z przerzutami 1250 mg/m² pc. 2 ×/d przez 14 dni, a następnie 7 dni przerwy. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III należy prowadzić przez 6 mies.

Leczenie skojarzone: w raku okrężnicy oraz raku żołądka początkowo 800–1000 mg/m² pc. 2 ×/d przez 14 dni, a następnie 7 dni przerwy lub 625 mg/m² pc. 2 ×/d bez przerw. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III należy prowadzić przez 6 mies.

W raku piersi w skojarzeniu z docetakselem początkowo 1250 mg/m² pc. 2 ×/d przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy. Docetaksel podaje się we wlewie i.v. trwającym 1 h i powtarza się co 3 tyg.

Działania niepożądane

Podczas monoterapii najczęściej zgłaszano dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń ze strony nerek u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepicę i zatorowość.

Bardzo często stwierdzano jadłowstręt, biegunkę, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodystrycji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenię.

Często występowały: zakażenia wirusem opryszczki, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, ból w nadbrzuszu, niestrawność, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, luźne stolce, hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, osutka, utrata włosów, rumień, suchość skóry, świąd, przebarwienie skóry, osutka plamista, ograniczone łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, bóle kończyn, pleców, stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej.

Niezbyt często (ciężkie i zagrażające życiu działania niepożądane o nasileniu 3.–4. stopnia lub działania niepożądane istotne klinicznie): posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, migdałków, gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, niżyty żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, inne zakażenia, ropień zęba, tłuszczak, gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość,

leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR, wydłużenie czasu protrombinowego, nadwrażliwość, cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicydemia, stan splątania, napady paniki, przygnębienie, osłabienie libido, afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, zawroty głowy, bóle uszu, niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, tachykardia zatokowa, uczucie kołatania serca, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, punkcikowate wybroczyny, niedociśnienie, uderzenia gorąca, uczucie zimna obwodowych części ciała, zatorowość płucna, odma, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa, niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w podbrzuszu, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w brzuchu, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, obecność krwi w stolcu, żółtaczka, owrzodzenie skóry, pęcherze, wysypka, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku, obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni, wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, krwawienie z dróg rodnych, obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, wzrost temperatury ciała.

Po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono dodatkowe poważne działania niepożądane: zwężenie przewodu żółowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia, skurcz naczyń krwionośnych, niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty skórny. Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych podczas stosowania leku w monoterapii lub leczeniu skojarzonym – patrz: zarejestrowane materiały producenta.

Status refundacyjny:

Kapecytabina jest obecnie refundowana ze środków publicznych w leczeniu raka żołądka [101].

9.3.6.6. Schemat DCF (docetaksel +cisplatyna+fluorouracyl)

Schemat chemioterapii DCF zawiera w swoim składzie cisplatynę oraz fluorouracyl, które zostały szczegółowo scharakteryzowane w ramach analizy problemu decyzyjnego w rozdziale 4.2, tj. *Informacje o alternatywnych technologiach medycznych*. W ramach uzupełnienia opisu składowych wchodzących w skład schematu DCF uwzględniono opis docetaksel.

Docetaxel [107]

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L01CD

Mechanizm działania

Cytostatyk należący do taksanów, półsyntetyczna pochodna substancji otrzymywanej z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata*). Działa przeciwnowotworowo przez pobudzanie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. Docetaksel jest aktywny w wielu liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen wielolekowej oporności. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania.

Wskazanie do stosowania

Rak piersi: skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem w leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych. W skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u chorych, u których nie stosowano poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. W monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, zawierającej antracykliny lub lek alkilujący. W skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami u osób, u których występuje nadekspresja genu HER2 w guzie i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. W skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, zawierającej antracykliny.

Rak płuca: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną w nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób, które nie otrzymywały wcześniejszej chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu hormononiezależnego raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka: w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem 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: w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Przeciwwskazanie

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, początkowa liczba neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$, ciężka niewydolność wątroby, ciąża, okres karmienia piersią.

Dzieci i młodzież: dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży są ograniczone.

Zaburzenia hematologiczne: podczas leczenia docetakselem zaleca się częstą kontrolę morfologii krwi; kolejny cykl chemioterapii można rozpocząć, gdy liczba neutrofilów przekroczy $1500/\mu\text{l}$. W przypadku wystąpienia podczas leczenia ciężkiej neutropenii ($<500/\mu\text{l}$) utrzymującej się przez 7 dni lub dłużej zaleca się zmniejszenie dawki docetakselu w kolejnych cyklach lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego. Pacjenci stosujący docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w celu zmniejszenia powikłań hematologicznych powinni otrzymywać czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionej mielodysplazji u pacjentek leczonych docetakselem z doksorubicyną i cyklofosfamidem należy wykonywać kontrolne testy hematologiczne.

Reakcje nadwrażliwości: należy dokładnie obserwować, czy u chorego nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego i drugiego wlewu i.v. Jeśli objawami nadwrażliwości są uderzenia gorąca lub ograniczone reakcje skórne, nie ma konieczności przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne: u niektórych pacjentów występują reakcje skórne (miejscowy rumień dłoni i podeszew, obrzęk i następowe złuszczenie); w razie wystąpienia wykwitów skórnych konieczne może być przerwanie stosowania docetakselu.

Zatrzymanie płynów: należy dokładnie monitorować chorych, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, np. wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze. Stosowanie premedykacji zawierającej glikokortykosteroidy zmniejszało częstość i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz reakcji nadwrażliwości.

Zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek: u osób leczonych docetaksemem w monoterapii, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT i/lub AST oraz fosfatazy zasadowej, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u osób ze zwiększonymi wartościami wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetaksemem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. W przypadku stosowania docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakoraka żołądka po wystąpieniu zwiększonej aktywności aminotransferaz i zwiększeniu stężenia bilirubiny nie podawano dalej docetakselu. Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w innych wskazaniach. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Uszkodzenie OUN: w przypadku objawów ciężkiego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

Zaburzenia kardiologiczne: przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z trastuzumabem pacjentów należy poddać badaniu kardiologicznemu, a w trakcie leczenia oceniać czynność serca. Chorych w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności serca.

Neutropenia powikłana: u pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana, należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa: w przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (ból i tkliwość brzucha, gorączka, biegunka z neutropenią i bez niej) należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie.

Osoby z liczbą zajętych węzłów >4: nie określono stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów >4.

Dawkowanie

Docetaksel podaje się w trwającym 1 h wlewie i.v. co 3 tyg.

W raku piersi, niedrobnokomórkowym raku płuca, raku żołądka, raku głowy i szyi można zastosować premedykację (p.o. przez 3 dni kortykosteroidy, np. deksametazon w dawce 16 mg/d w 2 daw. podz., zaczynając od dnia poprzedzającego podanie docetakselu). W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej można profilaktycznie podać czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku raka gruczołu krokowego podaje się 8 mg deksametazonu 12 h, 3 h i 1 h przed podaniem docetakselu. Rak piersi. W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych zalecana dawka 75 mg/m² pc. 1 h po podaniu doksorubicyny i cyklofosfamidu; lek stosuje się co 3 tyg. przez 6 cykli. W miejscowo zaawansowanym raku piersi lub raku piersi z przerzutami 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną. W skojarzeniu z trastuzumabem 100 mg/m² pc. co 3 tyg. (trastuzumab podawany jest co tydz.). W badaniach po 1. dawce trastuzumabu podawano następnego dnia 1. wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. W skojarzeniu z kapecytabiną 75 mg/m² pc. co 3 tyg.

Niedrobnokomórkowy rak płuc. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca niepoddawanych dotychczas chemioterapii 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną. Po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii docetaksel stosuje się w monoterapii w dawce 75 mg/m² pc. Rak gruczołu krokowego. 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg² ×/d.

Gruczolakorak żołądka. 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem; cykl leczenia powtarza się co 3 tyg.; należy stosować premedykację, obejmującą leczenie przeciwwymiotne, odpowiednie nawodnienie przed podaniem cisplatyny oraz podawać G-CSF.

Rak głowy i szyi. W leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem co 3 tyg. przez 4 cykle, a następnie z radioterapią. W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem co 3 tyg. przez 3 cykle, a następnie z chemioradioterapią. Należy stosować leki przeciwwymiotne w premedykacji oraz odpowiednie nawodnienie przed podaniem i po podaniu cisplatyny, wskazane jest podawanie G-CSF i profilaktyczne antybiotyków.

Działania niepożądane

Najczęściej występują: przemijająca i niezależna od dawki kumulacyjnej neutropenia (nadir ok. 7. dnia, średni czas trwania neutropenii <500 komórek/ μ l – 7 dni), niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, osłabienie. Reakcje nadwrażliwości (zacerwienie, wysypka ze świądem lub bez niego, ucisk w klatce piersiowej, duszność i gorączka polekowa, dreszcze, niedociśnienie i/lub skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka, rumień). Neurotoksyczność obwodowa (parestezje, dyzestezje, ból, pieczenie, osłabienie, zaburzenia smaku); w przypadku ciężkich objawów należy zmniejszyć dawkę docetakselu. Odwracalne reakcje skórne (rumień, wykwity skórne, m.in. na dłoniach, stopach, ramionach, twarzy, klatce piersiowej), wykwity ze złuszczeniem się skóry, ciężkie zmiany w obrębie paznokci (odbarwienia, przebarwienia, ból, oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska). Reakcje w miejscu podania (przebarwienie, zapalenie, zacerwienie, wysuszenie skóry, zapalenie żyły, wynaczynienie, obrzęk żyły). Zatrzymanie płynów (obrzęki obwodowe, rzadziej wysięki w jamie opłucnej, otrzewnej i worku osierdziowym, wodobrzusze, zwiększenie masy ciała). Zwiększenie aktywności aminotransferaz, bilirubiny i fosfatazy zasadowej, bardzo rzadko zapalenie wątroby. Ponadto: zakażenia, włącznie z posocznicą i zapaleniem płuc, brak łaknienia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, zaparcie, bóle mięśni i stawów, astenia, przemijające zaburzenia widzenia, łzawienie, w leczeniu skojarzonym letarg.

Status refundacyjny:

Docetaksel jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka żołądka [101].

9.3.6.7. Radiochemioterapia paliatywna

Radiochemioterapia paliatywna jest oparta na fluoropirymidynie i cisplatynie które zostały szczegółowo scharakteryzowane w ramach analizy problemu decyzyjnego w rozdziale 4.2, tj. *Informacje o alternatywnych technologiach medycznych*. Niniejsze opcje zostały szczegółowo opisane w ramach alternatywnych technologii medycznych [91].

9.3.7. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce -aktualizacja

Poniżej zestawiono dane dotyczące stanu finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. [101].

Tabela 26. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [101], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolunabu: fluorouracyl i cisplatyna

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KCD 10	Poziom odpłatności
Fluorouracyl	5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,20	C.26.	bezpłatny
	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,45	7,82	7,60	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,36	15,08	15,08	C.26.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	do infuzji, 1 mg/ml								
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny

Tabela 27. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [101] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C15 wraz z kodami rozszerzającymi oraz C16.0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę 150 mg	1 fioł. po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565707531	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,25	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	1006.0, Capecitabinum	149,04	156,49	134,38	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	1006.0, Capecitabinum	432,00	453,60	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	1006.0, Capecitabinum	63,99	67,19	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	1006.0, Capecitabinum	426,60	447,93	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
	Ecan-sya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	1006.0, Capecitabinum	86,40	90,72	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
	Ecan-sya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	1006.0, Capecitabinum	576,00	604,80	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fioł. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD10	Poziom odpłatności
	10 mg/ml								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do	1 fioł. po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 10 mg/ml	ml							
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
	Endoxan, tabl. drażżowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny
	Mycet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fioł.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fioł.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fioł.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	400 mg								
	Etoposyd - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny
	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	137,16	144,02	144,02	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	20,30	21,32	21,32	C.35.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD10	Poziom odpłatności
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatynny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatynny - lanreotyd	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatynny - lanreotyd	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	1026.0, analogi somatostatynny	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1026.0, analogi somatostatynny	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1026.0, analogi somatostatynny	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatynny	43,20	45,36	29,44	C.45.a.	bezpłatny
	Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatynny	32,40	34,02	14,72	C.45.a.	bezpłatny
	Sandostatyn LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fioł. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatynny	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatyn LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fioł. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatynny	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny
	Sandostatyn LAR, proszek i	1 fioł. + 1	05909990459513	1026.0, analogi somatostatynny	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.;	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg rozp. 2 ml	amp.-strz. z rozp. 2 ml		somatostatyny				<2>C.45.b.	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.po 10 ml	05909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	30,78	32,32	32,32	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.po 20 ml	05909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	61,56	64,64	64,64	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.po 40 ml	05909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	123,12	129,28	129,28	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	05909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	31,86	33,45	32,32	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 20 ml	05909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	63,72	66,91	64,64	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 40 ml	05909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	127,44	133,81	129,28	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Pacitaxelum	50,44	52,96	52,96	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Pacitaxelum	67,39	70,76	70,76	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Pacitaxelum	25,38	26,65	26,65	C.47.	bezpłatny
Pacitaxelum	Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Pacitaxelum	135,00	141,75	141,75	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Pacitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Pacitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny
	Pacitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	216,00	226,80	226,80	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	324,00	340,20	330,75	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	432,00	453,60	425,25	C.64.	bezpłatny
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	43,20	45,36	45,36	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	594,00	623,70	590,63	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg (saszetka)	5 szt.	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,80	11,34	11,34	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	225,00	236,25	236,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	315,00	330,75	330,75	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	405,00	425,25	425,25	C.64.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	45,00	47,25	47,25	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	1080.0, Temozolomidum	562,50	590,63	590,63	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	1080.0, Temozolomidum	11,25	11,81	11,81	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	1080.0, Temozolomidum	183,60	192,78	192,78	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	1080.0, Temozolomidum	257,04	269,89	269,89	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	1080.0, Temozolomidum	330,48	347,00	347,00	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	1080.0, Temozolomidum	36,72	38,56	38,56	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	1080.0, Temozolomidum	459,00	481,95	481,95	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	1080.0, Temozolomidum	9,18	9,64	9,64	C.64.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,79	26,03	26,03	C.61.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	123,93	130,13	130,13	C.61.	bezpłatny
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	486,86	511,20	226,80	C.63.	bezpłatny
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.	bezpłatny
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	169,35	177,82	136,08	C.63.	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	254,03	266,73	204,12	C.63.	bezpłatny	
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	216,00	226,80	226,80	C.63.	bezpłatny	
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.	bezpłatny	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Neocatec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbium inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny
	Neocatec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbium inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbium inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbium inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbium p.o.	125,71	132,00	132,0	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbium p.o.	188,57	198,00	198,00	C.63.	bezpłatny
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbium p.o.	502,85	527,99	527,99	C.63.	bezpłatny

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Amenabar A, Hoppo T, Jobe BA. Surgical management of gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23:16-23.
3. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
4. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015 Mar;64(3): 381-7.
5. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, *et al.* Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 2020; 69:1564-1571.
6. ASH: Alberta Health Service. Esophageal Cancer. Clinical Practice Guideline, June 2021, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> (data dostępu: 08.07.2022r.)
7. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10): e463-e476.
8. Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, *et al.* Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2017;123(21):4106-4113.
9. Bossett J-F, Gignoux M, Triboulet, J-P, *et al.* Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997; 337: 161-167.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
11. CADTH (adjuvant GEJ): <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253%20Opdivo%20%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf>; <https://www.cadth.ca/nivolumab> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
12. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
13. Carter HE, Schofield DJ, Shrestha R. The productivity costs of premature mortality due to cancer in Australia: Evidence from a microsimulation model. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167521.
14. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) niwolumab (Opdivo®) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 08.07.2022 r.)
15. Chiou VL, Burotto M. (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J. Clin. Oncol*. 33(31):3541–3543.
16. Core Value Dossier Draft. V2 – 2L ESCC (April 2020) - materiały otrzymane od Zleceniodawcy (dane poufne).
17. Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 57–60. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/55027/44135 (data dostępu: 08.07.2022r.)
18. EMA approved (first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic ESCC) <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Opdivo-nivolumab-with-Chemotherapy-as-First-Line-Treatment-for-Patients-with/default.aspx>; <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2022/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-as-First-Line-Treatment-for-Patients-with/default.aspx> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
19. EMA approved (GEJ adjuvant): <https://www.onclive.com/view/adjuvant-nivolumab-approved-in-europe-for-select-esophageal-or-gej-cancers> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
20. ESMO guidelines committee. eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. 2019. <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
21. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
22. G-BA (firs line OSCC): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/832/>; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/831/> (data dostępu: 08.07.2022 r.).

23. G-BA (Opdivo; adjuvant): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/728/>; (data dostępu: 08.07.2022 r.).
24. Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, Abbas R, Abbas OA. Metastatic Esophageal Carcinoma: Prognostic Factors and Survival. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Apr 13. doi: 10.1007/s12029-021-00610-4. Epub ahead of print. PMID: 33847917.
25. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf> (data dostępu: 08.07.2022)
26. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *International Journal of Cancer*. 2015;136(4):E136-E145
27. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr>
28. HAS (Opdivo; adjuvant): https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324307/fr/opdivo-nivolumab-cancer-oesophage-ou-jonction-oeso-gastrique; (data dostępu: 08.07.2022).
29. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
30. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-przelyku-c15/> (data dostępu: 08.07.2022)
31. <http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2/>(data dostępu: 08.07.2022)
32. <http://onkologia.org.pl/rak-zoladka/> (data dostępu: 08.07.2022)
33. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok (data dostępu: 08.07.2022)
34. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2015_1202.pdf (data dostępu: 08.07.2022 r.)
35. <https://immuno-onkologia.pl/wyzwania-i-ograniczenia-w-immunoterapii-nowotworow/> (data dostępu: 08.07.2022).
36. <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Accepts-Bristol-Myers-Squibbs-Applications-for-Opdivo-nivolumab-Yervoy-ipilimumab-and-Opdivo-Chemotherapy-for-Unresectable-Advanced-Recurrent-or-Metastatic-Esophageal-Squamous-Cell-Carcinoma/default.aspx>
37. <https://onkolmed.pl/rak-polaczenia-przelykowo-zoladkowego-przyczyny-objawy-diagnostyka-i-leczenie>(data dostępu: 08.07.2022)
38. <https://onkolmed.pl/rak-polaczenia-przelykowo-zoladkowego-przyczyny-objawy-diagnostyka-i-leczenie>(data dostępu: 08.07.2022)
39. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_en.pdf(data dostępu:08.07.2022)
40. https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (data dostępu: 08.07.2022)
41. https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-opdivo-ii-100ii-107ws-2113_en.pdf (data dostępu: 08.07.2022)
42. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo-ii-95_en.pdf (data dostępu: 08.07.2022 r.)
43. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-resected-esophageal-or-gej-cancer> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
44. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3.> (data dostępu: 08.07.2022)
45. https://www.mp.pl/interna/table/016_8031(data dostępu: 08.07.2022)
46. <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog>(data dostępu: 08.07.2022)
47. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/102098,rak-przelyku> (data dostępu: 08.07.2022)
48. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10222/documents/129> (data dostępu: 08.07.2022)
49. https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakprzelyku.php#menu5 (data dostępu: 08.07.2022)
50. https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakzoladka.php (data dostępu: 08.07.2022)
51. https://www.ono-pharma.com/news/20210914_2.html (data dostępu: 08.07.2022)
52. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/oesophageal-cancer-statistics/> (data dostępu: 08.07.2022)
53. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (data dostępu: 08.07.2022).

55. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
56. Jaffe D, DeCongelio M, Dubell A, et al. PCN167 Treatment patterns and healthcare resource utilization (HCRU) in advanced esophageal squamous cell carcinoma in North America, Europe, and Asia. Presented at ISPOR US 2019; 18-22 May; New Orleans, LA, USA. 2019.
57. Jimenez P, Pathak A, Phan AT. The role of taxanes in the management of gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(4):240-249.
58. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-1517.
59. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:1191-203.
60. Kim JJ. Epidemiology of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Korea. *J Gastric Cancer.* 2018;18(4):328-338.
61. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus.* 2018;16(1):25-43 (data dostępu: 08.07.2022 r.)
62. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii raka przełyku oraz raka połączenia przełykowo-żołądkowego w Polsce, kwiecień 2022.
63. Kowalczyk M, Piątek M, Imielska Zdunek D, Boratyn-Nowicka A Rak przełyku — opis przypadku klinicznego wraz z przeglądem piśmiennictwa. *Oesophageal cancer — case report and literature review. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja Tom 3, Nr 1 (2017) #54578*
64. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (08.07.2022)
65. Lordick F. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016) (data dostępu: 08.07.2022r.)
66. Malinowska M., Nasierowska-Guttmejer, *Epidemiologia i patogeneza raka żołądka. Pol J Path* 2013; 64 (4) (Suplement 2): s17-s26.
67. Michalarea V, Fontana E, Garces AI, Williams A, Smyth EC, Picchia S, Rao S, Chau I, Cunningham D, Bali MA. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer.* 2019 Oct;43(5):487-494.
68. Mróz A. Rak gruczołowy przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. *Pol J Path* 2013; 64 (4) (Suplement 2): s10-s16.
69. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15(6):955-959.
70. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2022 — February 11, 2022. (data dostępu: 08.07.2022r.)
71. NICE (first line OSCC): Nivolumab in combination for untreated advanced unresectable recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID2712], <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10572> (data dostępu: 08.07.2022)
72. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
73. NICE Opdivo: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA746/chapter/1-Recommendations> (data dostępu: 08.07.2022)
74. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (data dostępu: 08.07.2022).
75. Ohigashi, Y., Sho, M., Yamada, Y., Tsurui, Y., Hamada, K., Ikeda, N., Mizuno, T., Yoriki, R., Kashizuka, H., Yane, K., Tsushima, F., Otsuki, N., Yagita, H., Azuma, M., & Nakajima, Y. (2005). Clinical Significance of Programmed Death-1 Ligand-1 and Programmed Death-1 Ligand-2 Expression in Human Esophageal Cancer. *Clinical Cancer Research*, 11(8), 2947–2953. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1469>
76. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf (data dostępu: 08.07.2022)
77. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)”.

78. Oppedijk V, an der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):385-391.
79. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au>
80. Płuzański Adam. Kryteria Oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY *Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 4, 331–335 <https://docplayer.pl/42974982-Kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-recist-1-1.html> (data dostępu: 08.07.2022)
81. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
82. Raport ze spotkania Ekspertów. Zastosowanie niwolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu raka przełyku. Maj 2022.
83. Raport ze spotkania Ekspertów. Zastosowanie niwolumabu w monoterapii i w skojarzeniu w leczeniu raka przełyku. Czerwiec 2022.
84. Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord , <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic> (data dostępu: 08.07.2022)
85. Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego Fluorouracil Accord, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic> (data dostępu: 08.07.2022)
86. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2007;245(5):707-716.
87. Rozporządzenie 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.
88. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
89. SMC (Scottish Medicines Consortium)
90. SMC Opdivo (adjuvant): <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6857/nivolumab-opdivo-final-april-2022-for-website.pdf>; (data dostępu: 08.07.2022 r.)
92. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
93. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335:462-467.
94. Wei Z, Wen X, Sun A, et al. Economic and disease burden of cancers in Chongqing, China, 2013. *Int J Cancer Res Mol Mech.* 2017; 3:2.
95. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junction cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366:2074-2084
96. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer.* 2006;94(10):1389-1394.
97. Opis zaktualizowanego oraz wnioskowanego programu lekowego B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (icd-10: c15-c16), zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2022
98. Richter P. I wsp. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka- aktualizacja 2022. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory.* Tom 7, nr 5, 381-388, 2022. https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/article/view/92362
99. Lordick F. et. Al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Available online 29 July 2022 <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer>
100. Karboplatyna: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=427> (data dostępu:25.01.2023)
101. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>
102. Paklitaksel (<https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=625> (data dostępu:25.01.2023)

103. Irynotekan: <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=408> (data dostępu:25.01.2023)

104. Epirubicyna: <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=250> (data dostępu:25.01.2023)

105. Oksaliplatyna: <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=5609> (data dostępu:26.01.2023)

106. Kapecytabina: <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=1427>(data dostępu:26.01.2023)

107. Docetaksel: <https://indeks.mp.pl/leki/lesc.php?id=232> (data dostępu:26.01.2023)

109. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) ipilimumab (Yervoy®) (data dostępu 06.02.2023r.)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.58 „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10 C16)” [77]	14
Tabela 2. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [53]	15
Tabela 3. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg. TNM /IUAC (8. Edycja UICC – 2018) [49, 50]	20
Tabela 4. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnowsky’ego [45, 46]	23
Tabela 5. Oszacowanie populacji docelowej: podsumowanie (leczenie uzupełniające EC lub GEJC)	28
Tabela 6. Oszacowanie populacji docelowej – I linia leczenia ESCC	28
Tabela 7. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z rakiem przełyku lub rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego	33
Tabela 8. Przegląd zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku	36
Tabela 9. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14]	40
Tabela 10. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab)	50
Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab) we wnioskowanym wskazaniu	52
Tabela 12. Finansowanie substancji stosowanych w chemio(radio)terapii neoadjuwantowej w leczeniu raka przełyku oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego	56
Tabela 13. Udziały w rynku: obecna praktyka kliniczna po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej i resekcji (leczenie uzupełniające EC lub GEJC) [54, 91]	56
Tabela 14. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatora dla niwolumabu	57
Tabela 15. Podsumowanie terapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku [74]	59
Tabela 16. Udziały w rynku: scenariusz „istniejący” – I linia leczenia ESCC [62, 83]	60
Tabela 17. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatorów dla niwolumabu	60
Tabela 18. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA	71
Tabela 19. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	72
Tabela 20. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [80]	73
Tabela 21. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA	76
Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [74], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumabu: fluorouracyl i cisplatyna	84
Tabela 23. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [74] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C15 wraz z kodami rozszerzającymi oraz C16.0	85
Tabela 24. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [14, 101]	107
Tabela 25. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Yervoy® [109, 101]	109
Tabela 26. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [101], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumabu: fluorouracyl i cisplatyna	128
Tabela 27. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [101] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C15 wraz z kodami rozszerzającymi oraz C16.0	129

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku – dane pochodzące z 2020 r. [25]	25
Wykres 2. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka przełyku w zależności od typu histologicznego (OAC vs OSCC) oraz regionu świata – dane pochodzące z 2018 r. [5]	25
Wykres 3. Standaryzowany wiekiem współczynnik śmiertelności na raka przełyku – dane pochodzące z 2020 r. [25]	26
Wykres 4. Zapadalność oraz śmiertelność na raka przełyku na świecie – dane pochodzące z 2020 r. [25]	27
Wykres 5. Postępowanie u chorych na raka przełyku T1b-4a N0-3 M0 w stanie sprawności umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym [34]	31