



# Cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>) w leczeniu raka szyjki macicy

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Medison Pharma Sp. z o.o.  
ul. Hrubieszowska 2,  
01-209 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Klasyfikacja .....	13
2.1.2 Etiologia i patogenezę .....	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	17
2.1.4 Rozpoznawanie .....	20
2.1.5 Epidemiologia .....	21
2.1.6 Obciążenie chorobą .....	22
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne .....	24
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	25
<b>2.2 Wybór populacji docelowej .....</b>	<b>31</b>
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Charakterystyka interwencji.....</b>	<b>32</b>
3.1.1 Status rejestracyjny technologii .....	33
3.1.2 Przeciwwskazania .....	34
3.1.3 Przedawkowanie .....	34
3.1.4 Działania niepożądane .....	34
<b>3.2 Status refundacyjny w Polsce.....</b>	<b>39</b>
3.2.1 Warunki refundacji.....	39
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	41
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	43
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	59
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	60
<b>4 Komparatory .....</b>	<b>62</b>
<b>4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....</b>	<b>62</b>
4.1.1 Topotekan .....	64
4.1.1.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	64
4.1.1.2 Dawkowanie .....	64
4.1.1.3 Sposób podawania .....	65
4.1.1.4 Mechanizm działania .....	65
4.1.1.5 Przeciwwskazania.....	65
4.1.1.6 Przedawkowanie .....	65

---

4.1.1.7	Działania niepożądane .....	66
<b>4.1.2</b>	<b>Irynotekan .....</b>	<b>67</b>
4.1.2.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	67
4.1.2.2	Dawkowanie .....	68
4.1.2.3	Sposób podawania .....	69
4.1.2.4	Mechanizm działania .....	69
4.1.2.5	Przeciwwskazania .....	69
4.1.2.6	Przedawkowanie .....	70
4.1.2.7	Działania niepożądane .....	70
<b>4.1.3</b>	<b>Cisplatyna .....</b>	<b>73</b>
4.1.3.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	73
4.1.3.2	Dawkowanie .....	73
4.1.3.3	Sposób podawania .....	74
4.1.3.4	Mechanizm działania .....	74
4.1.3.5	Przeciwwskazania .....	75
4.1.3.6	Przedawkowanie .....	75
4.1.3.7	Działania niepożądane .....	75
<b>4.1.4</b>	<b>Paklitaksel .....</b>	<b>79</b>
4.1.4.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	79
4.1.4.2	Dawkowanie .....	80
4.1.4.3	Sposób podawania .....	81
4.1.4.4	Mechanizm działania .....	81
4.1.4.5	Przeciwwskazania .....	81
4.1.4.6	Przedawkowanie .....	82
4.1.4.7	Działania niepożądane .....	82
<b>4.1.5</b>	<b>Winorelbina .....</b>	<b>87</b>
4.1.5.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	87
4.1.5.2	Dawkowanie .....	87
4.1.5.3	Sposób podawania .....	88
4.1.5.4	Mechanizm działania .....	88
4.1.5.5	Przeciwwskazania .....	88
4.1.5.6	Przedawkowanie .....	88
4.1.5.7	Działania niepożądane .....	89
<b>4.1.6</b>	<b>Gemcytabina .....</b>	<b>91</b>
4.1.6.1	Zarejestrowane wskazania do stosowania .....	91
4.1.6.2	Dawkowanie .....	92
4.1.6.3	Sposób podawania .....	93
4.1.6.4	Mechanizm działania .....	93
4.1.6.5	Przeciwwskazania .....	94

---



4.1.6.6	Przedawkowanie .....	94
4.1.6.7	Działania niepożądane .....	94
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>98</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	99
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>102</b>
7.1	LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53) .....	102
7.2	Refundowane technologie medyczne .....	105
Spis rysunków.....		114
Spis tabel .....		115
Bibliografia .....		116

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRT	radiochemioterapia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESGO	<i>European Society of Gynecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESP	<i>European Society of Pathology</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papillomavirus</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PLND	rozwarstwienie węzłów chłonnych miednicy mniejszej (ang. <i>pelvic lymph node dissection</i> )
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Regeneron) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

### Definicja problemu zdrowotnego i klasyfikacja

**Rak szyjki macicy** (ICD-10: C53) to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, rozwijający się w szyjce macicy. Macica zbudowana jest z mięśniówki gładkiej i składa się z trzonu, który znajduje się wewnątrz miednicy kobiety i jest miejscem rozwoju ciąży, oraz szyjki macicy, która częściowo znajduje się w pochwie (Blecharz MP).

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*) - stanowi 80-90% przypadków raka szyjki macicy,
- gruczolakorak (*adenocarcinoma*) - 5-20% przypadków,
- nowotwór neuroendokrynnny (*neuroendocrine tumor*) - ok. 2% przypadków,
- inne nowotwory nabłonkowe - np. rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*) (AWA Keytruda 2024, KRN nowotwór szyjki macicy).

Istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy obejmują: klasyfikację wg Papanicolaou, AIS i CIS, CIN/LSIL/HSIL oraz FIGO.

### Etiologia i patogeneza

Do jednych z najczęstszych przyczyn raka szyjki macicy zalicza się zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *Human Papillomavirus*). Może przenosić się on drogą kontaktów seksualnych. Z tego powodu do czynników ryzyka zalicza się wczesne rozpoczęcie życia seksualnego oraz dużą liczbę partnerów (Onkonet 2021).

Do innych czynników ryzyka raka szyjki macicy zalicza się m.in.:

- palenie papierosów,
- wiek,
- niski status socjoekonomiczny (być może jest to związane z nieregularnym wykonywaniem lub brakiem badań ginekologicznych),
- wieloletnie przyjmowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych,
- obniżenie odporności (zakażenie wirusem HIV, przyjmowanie leków sterydowych, leków obniżających odporność po przeszczepach narządów, leczenie cytostatykami z powodu innych nowotworów),
- stany zapalne dróg rodnych spowodowane przez rzesistki, chlamydie, wirus opryszczki, paciorkowiec beta-hemolizujący),
- niedobory witaminowe (głównie witaminy C) (Onkonet 2021).

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

Rak szyjki macicy na żadnym z etapów swojego rozwoju **nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów.** Uplawy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych i są przyczyną najczęstszego zgłaszania się do ginekologów. Te niespecyficzne objawy towarzyszą stanom zapalnym pochwy i zaburzeniom hormonalnym, które mogą występować w każdym wieku. W przypadkach raka występują one w wyższych stadiach zaawansowania choroby (KRN nowotwór szyjki macicy).

Bóle podbrzusza, okolicy krzyżowej czy stawów biodrowych również są objawami wielu innych chorób. W raku również występują one w wyższych stadiach zaawansowania. W fazie choroby z przerzutami objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności, krwioplucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i inne) (KRN nowotwór szyjki macicy).

Gdy nowotwór jest wykryty we wczesnym stadium zaawansowania (badania przesiewowe, systematyczne badania ginekologiczne) przeżycie 5-letnie wynosi ponad 90%. Dla wcześniej wykrytych zmian przedinwazyjnych (nienaciekających) wyleczalność sięga 100% (Onkonet 2021).

Przeżycie 1-roczone wynosi ogółem około 85%. Przeżycie 5-letnie, ogółem dla wszystkich stopni zaawansowania, wynosi około 70%. **Przeżywalność maleje wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego.**

W Polsce obserwuje się jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący miarą wyleczalności tego raka. Odsetek ten wynosił 48,3% przy średniej europejskiej 62,1%. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych (KRN nowotwór szyjki macicy).

Według piśmiennictwa 5-letnie przeżycia chorych w stopniu FIGO II wynoszą około 60%, w FIGO III - 33% a u chorych, u których nowotwór przekracza granice miednicy - wynoszą 17% (Jemal 2011, PTG 2015).

Stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania, który odnosi się do zasięgu nowotworu w organizmie, determinuje możliwości leczenia i ma duży wpływ na długość przeżycia. Chociaż oczekuje się, że ponad 90% chorych z rakiem szyjki macicy z chorobą zlokalizowaną przeżyje 5 lat, odsetek ten spada do 19,4% w przypadku chorych, u których zdiagnozowano przerzuty odległe (NCI SEER).

**Nawrót raka szyjki macicy obserwuje się najczęściej w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia, a rokowanie jest złe (Bhatla 2018).**

75% do 85% nawrotów raka szyjki macicy wykrywa się w ciągu 3 lat, a 89% do 99% w ciągu 5 lat. **Mediana przeżycia większości chorych z rakiem szyjki macicy po wykryciu nawrotu wynosi od 7 do 17 miesięcy (Elit 2009).**

### **Rozpoznanie**

Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego.

Określeniu stopnia zaawansowania raka służą:

1. badanie ginekologiczne przez pochwę i odbytnicę,
2. badanie radiologiczne klatki piersiowej,
3. badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
4. badanie podstawowe: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, mocznik, kreatynina, enzymy wątrobowe;
5. cystoskopia (oglądanie pęcherza moczowego za pomocą giętkiego wziernika z kamerą) z ewentualną biopsją (pobraniem szczypczykami wycinka guza) w przypadku zajęcia przez rak

przedniej ściany pochwy i sklepienia lub odchyień w badaniach obrazowych pęcherza moczowego,

6. rektoskopia (oglądanie za pomocą wziernika odbytnicy) z ewentualną biopsją (pobranie wycinka z guza) w przypadku zajęcia przez raka tylnego sklepienia i przegrody odbytniczopochwowej,
7. badanie radiologiczne kości, pobranie igłą komórek lub tkanek z dostępnych zmian w sytuacji uzasadnionego podejrzenia przerzutów odległych,
8. wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia (obejrzenie wnętrza macicy), jeżeli w badaniu mikroskopowym rozpoznano gruczolakoraka lub raka litego,
9. wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobranie rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy w przypadku rozpoznania mikroskopowego raka przedinwazyjnego,
10. konizacja (wycięcie stożka tkanki z części pochwowej szyjki macicy) w przypadku rozpoznania mikronacieku raka (KRN nowotwór szyjki macicy).

## Leczenie

Obecnie w leczeniu raka szyjki macicy stosuje się 4 metody:

- chirurgia,
- radioterapia,
- chemioterapia,
- immunoterapia (KRN nowotwór szyjki macicy, NCCN 2024).

lub łączy się te metody. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Brana jest również pod uwagę obecność innych chorób w obrębie narządu rodne, które mogłyby wikłać przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody powinien podjąć zespół złożony z lekarzy: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod (KRN nowotwór szyjki macicy).

Chirurgia stosowana jest jako leczenie pierwotne raka, leczenie współistniejących chorób narządu rodne przed planowaną radiochemioterapią, leczenie chirurgiczne nawrotów lub chirurgia o założeniu jedynie łagodzącym objawy (KRN nowotwór szyjki macicy).

Leczenie skojarzone stało się w ostatnich latach podstawą terapii raka szyjki, zwłaszcza w wyższych stopniach zaawansowania. Zgodnie z tym standardem u chorych z niewielkim zaawansowaniem choroby postępowaniem standardowym jest leczenie chirurgiczne, a w stopniach wyższego zaawansowania stosuje się leczenie operacyjne, radiochemioterapię lub połączenie tych metod w różnej kolejności, natomiast w jeszcze większym stopniu zaawansowania zastosowanie znajduje radiochemioterapia. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy (KRN nowotwór szyjki macicy).

We wczesnych stopniach zaawansowania możliwe jest leczenie oszczędzające narząd rodny, polegające na miejscowym usunięciu zmian nowotworowych. Postępowanie takie stosuje się w przypadku zmian przednowotworowych (dysplazja) lub w raku nie naciekającym (in situ) do stopnia zaawansowania IA1 włącznie. Leczenie to zawsze należy rozważyć w przypadku młodych kobiet, planujących następne posiadanie dzieci. Najczęściej jest to zabieg konizacji polegający na stożkowym wycięciu tkanki wokół kanału szyjki macicy (Onkonet 2021).

Leczenie chirurgiczne, w postaci radykalnej histerektomii polegającej na wycięciu macicy z przydatkami i regionalnymi węzłami chłonnymi, stosuje się w przypadku nowotworu o stopniu zaawansowania IA2 i IB oraz IIA (Onkonet 2021).

W przypadku wyższych stopni zaawansowania, IIB, III, IVA, nie wykonuje się operacji wycięcia macicy, zamiast tego stosuje się radiochemioterapię, czyli radioterapię w połączeniu z chemioterapią (Onkonet 2021).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy rekomendowane jest również stosowanie immunoterapii (NCCN 2024).

### Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 604 127 nowych przypadków i 341 831 zgonów odnotowanych w 2020 roku oraz 662 301 nowych przypadków i 348 874 zgonów odnotowanych w 2022 roku (Singh 2023, GLOBOCAN 2022). Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 53% (GLOBOCAN 2022). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym (AWA Keytruda 2024).

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszkanek Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023, AWA Keytruda 2024).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl, AWA Keytruda 2024).

W 2021 roku w Polsce raportowano 2 160 zachorowań na raka szyjki macicy (współczynnik surowy 11,01) oraz 1 361 zgonów z powodu tej choroby (współczynnik surowy 6,93) (KRN raporty).

### Obciążenie chorobą

Chore z rakiem szyjki macicy doświadczają złego ogólnego stanu zdrowia i ograniczeń funkcjonalnych (Shah 2020) oraz trudnych objawów wpływających na jakość ich życia (Kim 2015).

Chore z przerzutowym rakiem szyjki macicy zgłaszają niższą jakość życia w porównaniu z chorymi z rakiem szyjki macicy we wcześniejszym stadium. Przegląd systematyczny wykazał, że wartości użyteczności stanu zdrowia zmniejszają się wraz z postępem choroby, przy czym najniższe wartości zaobserwowano u pacjentów z przerzutowym rakiem szyjki macicy. Średnie wartości użyteczności w badaniach wahały się od 0,18 do 0,77 dla pacjentów w IV stopniu zaawansowania raka szyjki macicy (Pourrahmatt 2021).

Stadia choroby związane z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy są postrzegane jako wyniszczające, skutkujące gorszą jakością życia, z użytecznością wynoszącą 0,684 dla stanu podstawowego „przeżycie wolne od progresji bez zdarzeń niepożądanych”. Najniższa użyteczność wyniosła 0,092 dla stanu zdrowia „progresja podczas opieki paliatywnej bez zdarzeń niepożądanych” (Chevalier 2016).

Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy wiąże się z większym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i kosztami w porównaniu z wcześniejszymi stadiami choroby (Cromwell 2016).

Koszty medyczne związane z rakiem szyjki macicy w USA w latach 2007-2014 wyniosły 490,4 mln dolarów (w 2014 r.) (Yue 2020). Do 2020 r. koszty te wyniosą 1,54 miliarda dolarów (w 2010 r.) (Mariatto 2011).

Średnio roczne koszty leczenia raka szyjki macicy wynoszą 2312 dolarów na osobę. Głównym czynnikiem generującym koszty jest hospitalizacja. W latach 2007-2014 pobyty szpitalne stanowiły 48% całkowitych wydatków na leczenie i wyniosły 235,5 mln dolarów (Yue 2020).

Na podstawie danych od 563 chorych z rakiem szyjki macicy zdiagnozowanych w latach 2004-2009 w bazie danych British Columbia Cancer Agency (BCCA) stwierdzono, że u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w porównaniu z chorymi z wcześniejszymi stadiami choroby odnotowano



znacząco wyższą średnią liczbę wizyt szpitalnych i dni spędzonych w szpitalu. Ten sam schemat zaobserwowano u chorych z nawrotem choroby w porównaniu z pacjentami bez nawrotu (Cromwell 2016).

Od rozpoznania do zgonu/wypisu leczenie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IV związane było z wyższymi średnimi całkowitymi kosztami opieki zdrowotnej (41 022 USD) w porównaniu z wcześniejszymi stadiami choroby (24 043 USD w stadium III, 22 072 USD w stadium II i 16 241 USD w etapie I). Średnie koszty całkowite były dwukrotnie wyższe u pacjentów z chorobą nawrotową (33 373 USD) niż u pacjentów bez nawrotu (16 970 USD). Wizyty szpitalne stanowiły 61% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej u pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby (Cromwell 2016).

### Interwencja

Z uwagi na to, że cemiplimab został dopuszczony do obrotu przez EMA w leczeniu raka szyjki macicy w UE w 2019 roku, nie został on uwzględniony w części wytycznych klinicznych, w tym w wytycznych polskich. Wytyczne PTGO z 2021 roku są oparte na wytycznych ESGO/ESTRO/ESP z 2018 roku, i stąd wynika brak uwzględnienia w nich cemiplimabu. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku cemiplimab stanowi jeden z preferowanych schematów leczenia w II i kolejnych liniach terapii nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (NCCN 2024). Wytyczne *European Society of Gynecological Oncology* (ESGO), *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) i *European Society of Pathology* z 2023 roku wskazują, że chorym, u których wystąpiła progresja po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, należy zaproponować leczenie lekiem antyPD-1, cemiplimabem, niezależnie od statusu guza PDL-1, o ile nie otrzymali wcześniej immunoterapii (ESGO/ESTRO/ESP 2023).

### Komparatory

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2024), opcji terapeutycznych leczenia raka szyjki macicy, u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny jako komparator dla cemiplimabu przyjęto chemioterapię zgodnie z wyborem lekarza, która w warunkach Polskich obejmuje: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośle chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny
Interwencja (I)	Cemiplimab w monoterapii 350 mg co 3 tygodnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo)
Komparatory (C)	Koszyk terapii*
Efekty zdrowotne (O)	<u>Ocena skuteczności:</u>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• jakość życia oceniana przy pomocy <i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30).</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia <math>\geq 2</math>, reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia <math>\geq 2</math>, zdarzenia stopnia <math>\geq 3</math> o podłożu immunologicznym);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z odpornością;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA;</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

\* w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Regeneron) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania cemiplimabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak szyjki macicy (ICD-10: C53) to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, rozwijający się w szyjce macicy. Macica zbudowana jest z mięśniówki gładkiej i składa się z trzonu, który znajduje się wewnątrz miednicy kobiety i jest miejscem rozwoju ciąży, oraz szyjki macicy, która częściowo znajduje się w pochwie (Blecharz MP).

Rola szyjki macicy polega głównie na utrzymaniu wewnątrz macicy rozwijającej się ciąży poprzez ściste zamknięcie kanału szyjki. W trakcie porodu kanał szyjki ulega otwarciu i znacznemu rozszerzeniu. Poza okresem ciąży wąski kanał szyjki stanowi drogę dla plemników, zabezpiecza przed infekcjami, pomaga usunąć krew menstruacyjną, a skurcze szyjki odgrywają rolę w odczuwaniu przez kobietę orgazmu (Blecharz MP).

#### 2.1.1 Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*) - stanowi 80-90% przypadków raka szyjki macicy,
- gruczolakorak (*adenocarcinoma*) - 5-20% przypadków,
- nowotwór neuroendokryny (*neuroendocrine tumor*) - ok. 2% przypadków,
- inne nowotwory nabłonkowe - np. rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*) (AWA Keytruda 2024, KRN nowotwór szyjki macicy).

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD10-C53. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN) (AWA Keytruda 2024).

#### Klasyfikacja wg Papanicolau (grupa I, II, III, IV, V)

- grupa I - stan prawidłowy,
- grupa II - zmiany o charakterze zapalnym,
- grupa III:
  - IIIa - zmiany zapalne o nieokreślonym podłożu (leczenie farmakologiczne),
  - IIIb - zmiany dysplastyczne (dysplazja, CIN);
- cytologiczna grupa III obejmuje stany od CIN 1 do CIN 3,
- grupa IV - prawdopodobnie rak przedinwazyjny,
- grupa V - prawdopodobnie rak inwazyjny (AWA Keytruda 2024).

### AIS i CIS

- AIS (łac. *adenocarcinoma in situ*) nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- CIS (łac. *carcinoma in situ*) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC-US (ang. *atypical squamous cells of undetermined significance*) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesięcy.
- AGUS (ang. *atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. *atypical squamous cells - cannot exclude HSIL*) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w który nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL) (AWA Keytruda 2024).

### CIN, LSIL, HSIL

- CIN 1 (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenia wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3 grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.
- CIN 2 dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- CIN 3 dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- LSIL (ang. *low grade squamous intraepithelial lesion*) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadających dysplazji niskiego stopnia CIN 1.

- HSIL (ang. high grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadających dysplazji średniego - CIN 2 lub wysokiego - CIN 3 stopnia (AWA Keytruda 2024).

Tab. 2. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2018 r (Bhatla 2021, Onkonet 2021).

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak inwazyjny widoczny jedynie mikroskopowo, naciekanie podścieliska z głębokością nacieku nie większą niż 5 mm
IA1	Naciekanie podścieliska z głębokością nacieku nie większą niż 3 mm
IA2	Naciekanie podścieliska z głębokością nacieku większą niż 3 mm i nie większą niż 5mm
IB	Rak inwazyjny z głębokością nacieku większą niż 5mm, zmiana ograniczona do szyjki macicy o wielkości mierzonej przez maksymalną średnicę guza
IB1	Rak inwazyjny z głębokością naciekania podścieliska większą niż 5 mm i średnicą nie większą niż 2 cm
IB2	Rak inwazyjny o maksymalnej średnicy guza większej niż 2 cm i nie większej niż 4cm
IB3	Rak inwazyjny o maksymalnej średnicy guza większej niż 4 cm
II	Guz rozrastający się poza szyjkę macicy, ale nie naciekający dolnej 1/3 części pochwy ani ścian miednicy małej
IIA	Guz nacieka proksymalny odcinek pochwy (górne 2/3) i nie nacieka przymacicza
IIA1	Rak inwazyjny IIA o maksymalnej średnicy guza nie większej niż 4 cm
IIA2	Rak inwazyjny IIA o maksymalnej średnicy guza większej niż 4 cm
IIB	Guz nacieka przymacicza ale nie nacieka ścian miednicy
III	Rak obejmuje dolną jedną trzecią pochwy i/lub nacieka na ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub niewydolność nerki i/lub obejmuje miedniczne i/lub przyaortalne węzły chłonne
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną część pochwy ale nie nacieka ściany miednicy
IIIB	Guz nacieka na ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub niewydolność nerki
IIIC	Zajęcie węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych (w tym obecność mikroprzerzutów), niezależnie od wielkości i rozległości guza
IIIC1	Zajęte są wyłącznie węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte są okołoaortalne węzły chłonne
IV	Rak rozprzestrzenił się poza miednicę małą lub zajął (co potwierdzono biopsją) błonę śluzową pęcherza moczowego lub odbytnicy. Obrzęk pęcherzowy nie pozwala na zakwalifikowanie przypadku do IV stopnia zaawansowania
IVA	Guz nacieka na sąsiadujące narządy
IVB	Obecne są przerzuty odległe



## 2.1.2 Etiologia i patogeneza

Najczęstszym miejscem rozwoju nowotworu jest tzw. strefa przejściowa/graniczna. Swoją nazwę zawdzięcza temu, że znajduje się na niej miejsce zmiany między dwoma typami nabłonków: gruczołowym - wyścielającym jamę macicy i kanał szyjki, oraz płaskim - pokrywającym część pochwową szyjki i pochwę. Z części pochwowej można wyszczególnić jeszcze tzw. tarczę. Położenie wyżej wspomnianej strefy jest zmienne i zależy od wieku i stężenia hormonów w organizmie. U młodych dziewczynek i po menopauzie położona jest wewnątrznie w kanale szyjki. W czasie aktywności hormonalnej znajduje się na tarczy części pochwowej szyjki, w okolicy jej ujścia zewnętrznego (Blecharz MP).

Tarcza może być pokryta nabłonkiem gruczołowym - mówi się wtedy o tzw. ektopii (potocznie nazywanej: nadżerką, ubytkiem nabłonka, erytroplakią). Należy zaznaczyć, że jest to proces fizjologiczny i nie wymaga leczenia, a określenie nadżerka jest niepoprawne i nie należy go stosować. U młodych kobiet w obrębie ektopii znajduje się strefa przejściowa, w której będą lokalizować się zmiany potencjalnie nowotworowe (Blecharz MP).

Do jednych z najczęstszych przyczyn raka szyjki macicy zalicza się zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *Human Papillomavirus*). Może przenosić się on drogą kontaktów seksualnych. Z tego powodu do czynników ryzyka zalicza się wczesne rozpoczęcie życia seksualnego oraz dużą liczbę partnerów (Onkonet 2021).

Do innych czynników ryzyka raka szyjki macicy zalicza się m.in.:

- palenie papierosów,
- wiek,
- niski status socjoekonomiczny (być może jest to związane z nieregularnym wykonywaniem lub brakiem badań ginekologicznych),
- wieloletnie przyjmowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych,
- obniżenie odporności (zakażenie wirusem HIV, przyjmowanie leków sterydowych, leków obniżających odporność po przeszczepach narządów, leczenie cytostatykami z powodu innych nowotworów),
- stany zapalne dróg rodnych spowodowane przez rzęsistki, chlamydie, wirus opryszczki, paciorkowiec beta-hemolizujący),
- niedobory witaminowe (głównie witaminy C) (Onkonet 2021).

Obecnie uważa się, że najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest zakażenie HPV komórek nabłonka szyjki macicy. Znacznie rzadziej wirus zagnieżdża się w nabłonku pochwy lub warg sromowych, prowadząc do chorób tych okolic. W przeważającej większości przypadków organizm kobiety sam usuwa wirusa, jednak w pewnym odsetku przypadków dochodzi do zakażenia przetrwałego. Oznacza to, że wirus zajmuje na trwałe komórki nabłonka szyjki macicy, co może doprowadzić do ich zmian - tzw. dysplazji, prowadzących do zaburzeń i funkcji i rozwoju, a niekiedy do złośliwienia i rozwoju raka. Infekcji HPV nie można wyleczyć, podobnie jak nie ma lekarstwa na wirusa grypy. Należy obserwować pacjentkę i w przypadku zakażenia przewlekłego zintensyfikować kontrole, a w przypadku rozwoju dysplazji zastosować odpowiednie leczenie (Blecharz MP).

Wynika z tego, że styl życia ma ogromny wpływ na ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. Odpowiednia jego modyfikacja w połączeniu z regularnymi badaniami cytologicznymi, ginekologicznymi i szczepienie ochronne minimalizuje to ryzyko (Blecharz MP).

Czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołowego i płaskonabłonkowego są podobne. W raku gruczołowym częściej stwierdza się infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego typu 16 lub 18. W związku z tym szczepienia profilaktyczne obecnie dostępnymi produktami mogą mieć większe znaczenie w zapobieganiu rakowi gruczołowemu szyjki macicy. Zwraca się również uwagę, że rosnący odsetek zachorowań na raka gruczołowego szyjki macicy dotyczy młodszych kobiet (KRN nowotwór szyjki macicy).

### **2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

We wczesnych stopniach zaawansowania brak jest zazwyczaj uchwytnych objawów raka szyjki macicy. Dlatego tak ważne są systematyczne badania ginekologiczne połączone z badaniem cytologicznym pobranego materiału z szyjki macicy. W przypadkach bardziej zaawansowanych mogą wystąpić takie objawy jak:

- delikatne podkrwawiania w czasie pomiędzy miesiączkami,
- dłuższe i obfitsze miesiączki niż zazwyczaj,
- ból występujący w trakcie stosunku,
- krwawienia po stosunku,
- krwawienia pomenopauzalne (po okresie przekwitania) (Onkonet 2021).

W przypadkach zaawansowanych mogą być obserwowane takie objawy jak:

- upławy (ropne, cuchnące),
- ból w dole brzucha,
- bóle w okolicy lędźwiowo-krzyżowej,
- trudności w oddawaniu moczu lub stolca (Onkonet 2021).

W przypadku rzadkiego nowotworu szyjki macicy stanowiącego 2% wszystkich nowotworów tego narządu - drobnokomórkowego raka neuroendokrynnego - mogą występować zespoły paraneoplastyczne, zespół Cushinga, hiperkalcemia, zaburzenia neurologiczne (Onkonet 2021).

Rak szyjki macicy na żadnym z etapów swojego rozwoju nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Upławy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych i są przyczyną najczęstszego zgłaszania się do ginekologów. Te niespecyficzne objawy towarzyszą stanom zapalnym pochwy i zaburzeniom hormonalnym, które mogą występować w każdym wieku. W przypadkach raka występują one w wyższych stadiach zaawansowania choroby (KRN nowotwór szyjki macicy).

Bóle podbrzusza, okolicy krzyżowej czy stawów biodrowych również są objawami wielu innych chorób. W raku również występują one w wyższych stadiach zaawansowania. W fazie choroby z przerzutami objawy zależą od miejsca przerzutu czy nacieku (duszności,

krwiopłucie, bóle, ograniczenie wydolności nerek, wątroby i inne) (KRN nowotwór szyjki macicy).

Stany przedrakowe i wczesne stadia zaawansowania przebiegają bezobjawowo. Stąd badania przesiewowe raka szyjki macicy dotyczą kobiet bezobjawowych (KRN nowotwór szyjki macicy).

Rak szyjki macicy, w postaci nie inwazyjnej (in situ) może trwać wiele lat (średni wiek chorych z rakiem nie inwazyjnym jest o kilka-kilkanaście lat niższy aniżeli kobiet z rakiem inwazyjnym). Stwierdzenie tego faktu zwiększa znaczenie systematycznych badań ginekologicznych we wczesnym wykrywaniu raka szyjki macicy i związanych z tym możliwości całkowitego wyleczenia (Onkonet 2021).

Gdy nowotwór jest wykryty we wczesnym stadium zaawansowania (badania przesiewowe, systematyczne badania ginekologiczne) przeżycie 5-letnie wynosi ponad 90%. Dla wcześniej wykrytych zmian przedinwazyjnych (nienaciekających) wyleczalność sięga 100% (Onkonet 2021).

Przeżycie 1-roczone wynosi ogółem około 85%. Przeżycie 5-letnie, ogółem dla wszystkich stopni zaawansowania, wynosi około 70%. Przeżywalność maleje wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego.

W Polsce obserwuje się jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący miarą wyleczalności tego raka. Odsetek ten wyniósł 48,3% przy średniej europejskiej 62,1%. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych (KRN nowotwór szyjki macicy).

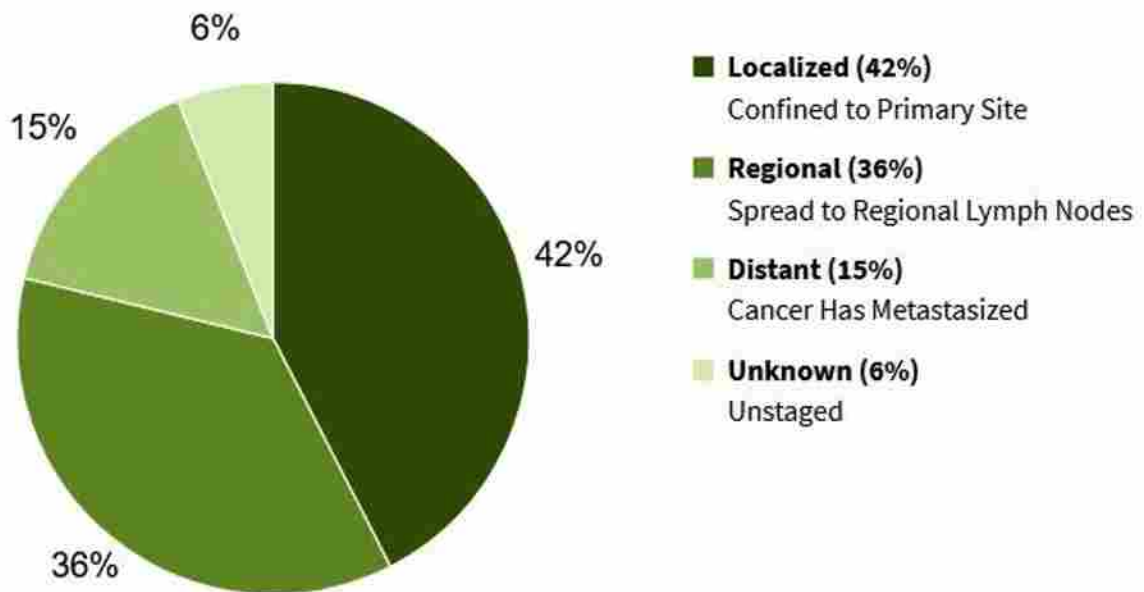
Według piśmiennictwa 5-letnie przeżycia chorych w stopniu FIGO II wynoszą około 60%, w FIGO III - 33% a u chorych, u których nowotwór przekracza granice miednicy - wynoszą 17% (Jemal 2011, PTG 2015).

Stopień zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania, który odnosi się do zasięgu nowotworu w organizmie, determinuje możliwości leczenia i ma duży wpływ na długość przeżycia. W przypadku raka szyjki macicy 42,0% przypadków diagnozuje się na poziomie lokalnym. Względne przeżycie 5-letnie w przypadku zlokalizowanego raka szyjki macicy wynosi 91,1% (NCI SEER).

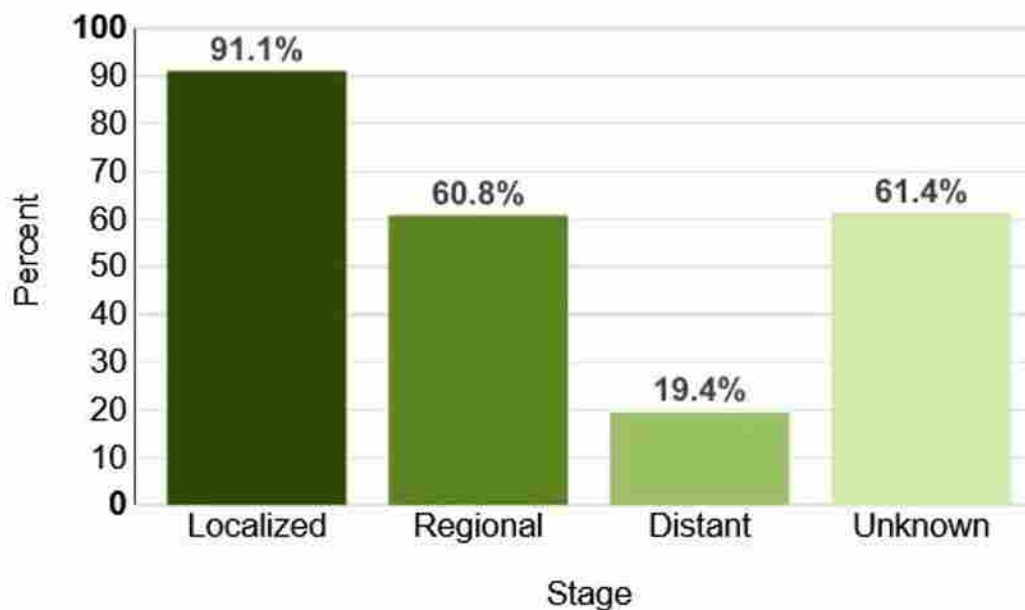
Chociaż oczekuje się, że ponad 90% chorych z rakiem szyjki macicy z chorobą zlokalizowaną przeżyje 5 lat, **odsetek ten spada do 19,4% w przypadku chorych, u których zdiagnozowano przerzuty odległe** (NCI SEER).

Na poniższych wykresach przedstawiono odsetki chorych z danym stopniem zaawansowania raka szyjki macicy w momencie diagnozy oraz 5-letnie przeżycie u chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania, zgodnie z danymi SEER z lat 2014-2020 (NCI SEER).

Ryc. 1. Odsetki chorych z danym stopniem zaawansowania raka szyjki macicy w momencie diagnozy (NCI SEER).



Ryc. 2. 5-letnie przeżycie u chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania (NCI SEER).



Nawrót raka szyjki macicy obserwuje się najczęściej w ciągu 3 lat od rozpoczęcia leczenia, a rokowanie jest złe (Bhatla 2018).

75% do 85% nawrotów raka szyjki macicy wykrywa się w ciągu 3 lat, a 89% do 99% w ciągu 5 lat. Mediana przeżycia większości chorych z rakiem szyjki macicy po wykryciu nawrotu wynosi od 7 do 17 miesięcy (Elit 2009).

3-letnie przeżycie po nawrocie waha się od 69,1% u pacjentów z nawrotem w stopniu I do 23,1% i 24,4% u pacjentów z nawrotem w stopniu IVA i IVB (Bendaifallah 2019).



## 2.1.4 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania jest wynik badania mikroskopowego.

Określeniu stopnia zaawansowania raka służą:

1. badanie ginekologiczne przez pochwę i odbytnicę,
2. badanie radiologiczne klatki piersiowej,
3. badanie USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
4. badanie podstawowe: morfologia krwi, badanie ogólne moczu, mocznik, kreatynina, enzymy wątrobowe;
5. cystoskopia (oglądanie pęcherza moczowego za pomocą giętkiego wziernika z kamerą) z ewentualną biopsją (pobranie szczypczykami wycinka guza) w przypadku zajęcia przez rak przedniej ściany pochwy i sklepienia lub odchyień w badaniach obrazowych pęcherza moczowego,
6. rektoskopia (oglądanie za pomocą wziernika odbytnicy) z ewentualną biopsją (pobranie wycinka z guza) w przypadku zajęcia przez raka tylnego sklepienia i przegrody odbytniczo-pochwowej,
7. badanie radiologiczne kości, pobranie igłą komórek lub tkanek z dostępnych zmian w sytuacji uzasadnionego podejrzenia przerzutów odległych,
8. wyłyżeczkowanie jamy macicy lub ewentualnie histeroskopia (obejrzenie wnętrza macicy), jeżeli w badaniu mikroskopowym rozpoznano gruczolakoraka lub raka litego,
9. wyłyżeczkowanie kanału szyjki wraz z pobraniem rozmazów komórkowych ze sklepień pochwy w przypadku rozpoznania mikroskopowego raka przedinwazyjnego,
10. konizacja (wycięcie stożka tkanki z części pochwowej szyjki macicy) w przypadku rozpoznania mikronacieku raka (KRN nowotwór szyjki macicy).

### Test cytologiczny

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego.

Test stosowany jako test przesiewowy raka opiera się na ocenie mikroskopowej komórek złuszczonej z części pochwowej szyjki macicy. Jest to tzw. cytologia eksfoliatywna, czyli złuszczeniowa. Zabarwione i odpowiednio przygotowane do oceny preparaty komórkowe trafiają do oceny mikroskopowej.

Trafność diagnozy cytologicznej (komórkowej), przy spełnieniu wymagań przygotowania rozmazu, zależy od umiejętności oceny i interpretacji stwierdzanych cech morfologicznych. Klasyfikacja określana jako system Bethesda służy do oceny rozmazu komórek (KRN nowotwór szyjki macicy).

### Badanie kolposkopowe

Badanie kolposkopowe jest metodą starszą niż badanie cytologiczne. Polega ono na oglądaniu przy użyciu urządzenia optycznego powierzchni szyjki macicy, dolnej części jej kanału, sromu oraz pochwy. Jest obecnie niezastąpioną metodą do celowanej biopsji

(naktucia igłą) potwierdzającej podejrzenie zmian nabłonkowych stwierdzonych w teście cytologicznym (KRN nowotwór szyjki macicy).

### **Weryfikacja mikroskopowa (biopsja diagnostyczna)**

Podstawą podjęcia leczenia w stanach przedrakowych i raku szyjki macicy jest rozpoznanie mikroskopowe. Nawet jednoznaczne rozpoznanie komórek rakowych w rozmazie cytologicznym (komórek) z szyjki macicy wymaga potwierdzenia badaniem mikroskopowym (KRN nowotwór szyjki macicy).

Tylko widoczna zmiana w obrębie szyjki macicy upoważnia do pobrania wycinka bez wstępnej oceny kolposkopowej. W pozostałych przypadkach przy nieprawidłowym wyniku badania cytologicznego zasadą jest pobieranie wycinków celowanych, wskazanych w obrazie kolposkopowym (KRN nowotwór szyjki macicy).

Biopsja kanału szyjki jest niezbędnym elementem przed wyborem właściwego sposobu leczenia. Konieczne jest wykluczenie zmian wewnątrzkanalowych przed zastosowaniem metod destrukcyjnych oraz do wyboru metod oszczędzających narząd rodny (KRN nowotwór szyjki macicy).

Wynik mikroskopowy biopsji diagnostycznej, rozległość zmian na powierzchni szyjki macicy i poza nią określona badaniem kolposkopowym, badanie ginekologiczne, ultrasonografia ewentualnie badania obrazowe stanowią podstawę wyboru metody leczenia. Dokonuje się go po uwzględnieniu stanu ogólnego chorej, chorób współistniejących i ewentualnych planów macierzyńskich. Ostatecznie proponowaną metodę leczenia należy przedstawić chorej i uzyskać jej akceptację (KRN nowotwór szyjki macicy).

## **2.1.5 Epidemiologia**

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 604 127 nowych przypadków i 341 831 zgonów odnotowanych w 2020 roku oraz 662 301 nowych przypadków i 348 874 zgonów odnotowanych w 2022 roku (Singh 2023, GLOBOCAN 2022). Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 53% (GLOBOCAN 2022). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym (AWA Keytruda 2024).

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszkanek Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023, AWA Keytruda 2024).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl, AWA Keytruda 2024).

Tab. 3. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020 (AWA Keytruda 2024).

Wskaźnik	Polska	Europa Wschodnia	Świat
Roczna liczba nowych zachorowań	3 862	32 348	604 127
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	19,8	20,8	-
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	12,3	14,5	13,3
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 0-74 lat*	1,30	1,42	1,39
Roczna liczba zgonów	2 137	15 854	341 831
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	11,0	10,2	-
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,86	6,06	7,2
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	0,65	0,65	0,82

\* prawdopodobieństwo lub ryzyko zachorowania/zgonu w wieku poniżej 75 r.ż. W przypadku raka parametr ten jest wyrażony jako wartość procentowa nowonarodzonych dzieci, u których należałoby oczekiwać, że rozwinię się dany rodzaj nowotworu przed 75 r.ż., w sytuacji gdyby zaobserwowano u nich wystąpienie raka w okresie pozbawionym przyczyn konkurencyjnych.

Kobiety w wieku poniżej 20 r.ż. rzadko chorują na ten nowotwór, ale zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. Na raka szyjki macicy chorują najczęściej kobiety w wieku średnim (45-65 lat), stanowiąc ponad 50% kobiet chorujących na ten nowotwór (Onkonet 2021).

W 2021 roku w Polsce raportowano 2 160 zachorowań na raka szyjki macicy (współczynnik surowy 11,01) oraz 1 361 zgonów z powodu tej choroby (współczynnik surowy 6,93) (KRN raporty).

W województwie wielkopolskim w 2010 roku zarejestrowano 223 przypadki raka szyjki macicy. Chore w stopniu FIGO IA stanowiły 13%, w stopniu FIGO IB-IIA - 22%, w FIGO IIB-IVA - 52% a w IVB 13% (PTG 2015).

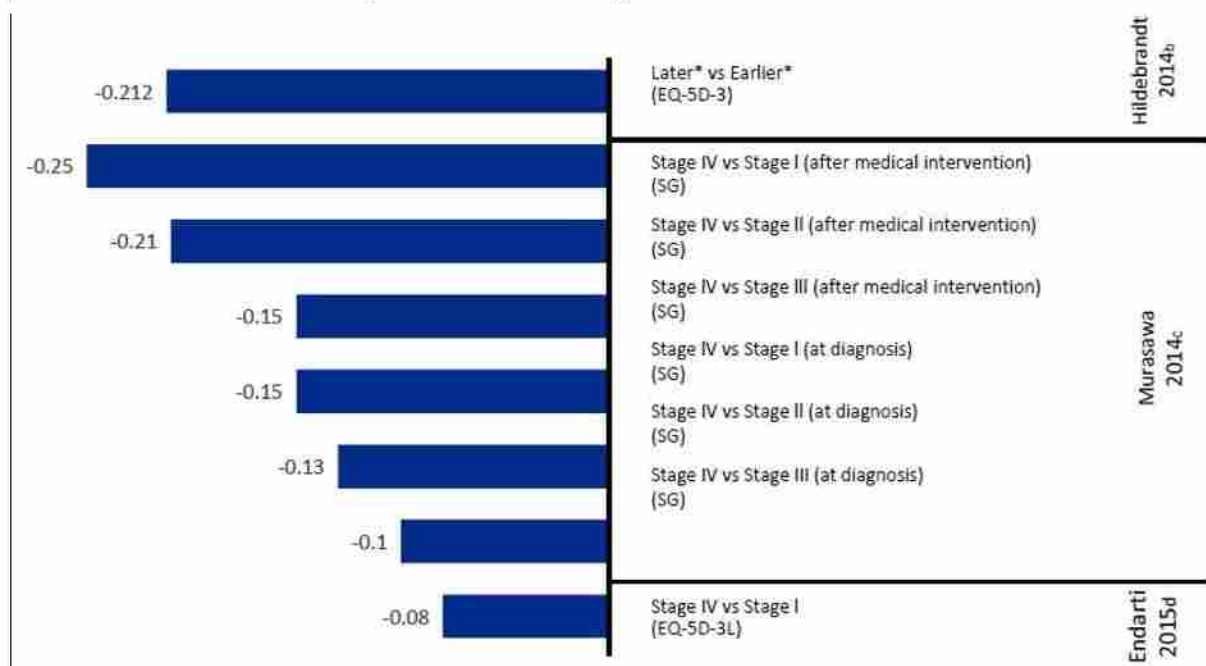
## 2.1.6 Obciążenie chorobą

Chore z rakiem szyjki macicy doświadczają **złego ogólnego stanu zdrowia i ograniczeń funkcjonalnych** (Shah 2020). Chore z zaawansowanym rakiem szyjki macicy doświadczają **trudnych objawów wpływających na jakość ich życia** (Kim 2015).

Chore z przerzutowym rakiem szyjki macicy zgłaszają **niższą jakość życia w porównaniu z chorymi z rakiem szyjki macicy we wcześniejszym stadium**. Przegląd systematyczny wykazał, że wartości użyteczności stanu zdrowia zmniejszają się wraz z postępem choroby, przy czym najniższe wartości zaobserwowano u pacjentów z przerzutowym rakiem szyjki macicy. Średnie wartości użyteczności w badaniach wahały się od **0,18 do 0,77 dla pacjentów w IV stopniu zaawansowania raka szyjki macicy** (Pourrahmat 2021).



Ryc. 3. Różnice jakości życia w zależności od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy na podstawie Pourrahmat 2021 (dane Wnioskodawcy).



Chevalier i wsp. uzyskali wartości jakości życia (użyteczności) od 100 reprezentatywnych członków francuskiej populacji ogólnej dla 3 podstawowych stanów chorobowych (przeżycie wolne od progresji, progresja w przypadku opieki paliatywnej i progresja w wyniku chemioterapii) oraz 5 podstanów zdarzeń niepożądanych związanych z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W skali od 0 do 1, gdzie 0 oznacza zgon, a 1 oznacza doskonale zdrowie, wyniki użyteczności wahały się od 0,092 do 0,684. Stadia choroby związane z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy są postrzegane jako wyniszczające, skutkujące gorszą jakością życia, z użytecznością wynoszącą 0,684 dla stanu podstawowego „przeżycie wolne od progresji bez zdarzeń niepożądanych”. Najniższa użyteczność wyniosła 0,092 dla stanu zdrowia „progresja podczas opieki paliatywnej bez zdarzeń niepożądanych” (Chevalier 2016).

Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy wiąże się z większym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i kosztami w porównaniu z wcześniejszymi stadiami choroby (Cromwell 2016).

Koszty medyczne związane z rakiem szyjki macicy w USA w latach 2007-2014 wyniosły 490,4 mln dolarów (w 2014 r.) (Yue 2020). Do 2020 r. koszty te wyniosą 1,54 miliarda dolarów (w 2010 r.) (Mariatto 2011).

Średnio roczne koszty leczenia raka szyjki macicy wynoszą 2312 dolarów na osobę. Głównym czynnikiem generującym koszty jest hospitalizacja. W latach 2007-2014 pobyty szpitalne stanowiły 48% całkowitych wydatków na leczenie i wyniosły 235,5 mln dolarów (Yue 2020).

Na podstawie danych od 563 chorych z rakiem szyjki macicy zdiagnozowanych w latach 2004-2009 w bazie danych British Columbia Cancer Agency (BCCA) stwierdzono, że u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w porównaniu z chorymi z wcześniejszymi stadiami choroby odnotowano znacząco wyższą średnią liczbę wizyt szpitalnych i dni spędzonych w szpitalu. Ten sam schemat zaobserwowano u chorych z nawrotem choroby w porównaniu z pacjentami bez nawrotu (Cromwell 2016).

Od rozpoznania do zgonu/wypisu leczenie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IV związane było z wyższymi średnimi całkowitymi kosztami opieki zdrowotnej (41 022 USD) w porównaniu z wcześniejszymi stadiami choroby (24 043 USD w stadium III, 22 072 USD w stadium II i 16 241 USD w etapie I). Średnie koszty całkowite były dwukrotnie wyższe u pacjentów z chorobą nawrotową (33 373 USD) niż u pacjentów bez nawrotu (16 970 USD). Wizyty szpitalne stanowiły 61% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej u pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby (Cromwell 2016).

## 2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w leczeniu raka szyjki macicy stosuje się 4 metody:

- chirurgia,
- radioterapia,
- chemioterapia,
- immunoterapia (KRN nowotwór szyjki macicy, NCCN 2024).

lub łączy się te metody. Wybór metody leczenia podejmuje się po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorej, wieku, chorób współistniejących oraz innych czynników rokowniczych. Brana jest również pod uwagę obecność innych chorób w obrębie narządu rodno, które mogłyby wikłać przebieg leczenia. Decyzję o wyborze metody powinien podjąć zespół złożony z lekarzy: ginekologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. We wczesnych postaciach raka stosuje się chirurgię, radioterapię lub skojarzenie tych dwóch metod (KRN nowotwór szyjki macicy).

Chirurgia stosowana jest jako leczenie pierwotne raka, leczenie współistniejących chorób narządu rodno przed planowaną radiochemioterapią, leczenie chirurgiczne nawrotów lub chirurgia o założeniu jedynie łagodzącym objawy (KRN nowotwór szyjki macicy).

Leczenie skojarzone stało się w ostatnich latach podstawą terapii raka szyjki, zwłaszcza w wyższych stopniach zaawansowania. Zgodnie z tym standardem u chorych z niewielkim zaawansowaniem choroby postępowaniem standardowym jest leczenie chirurgiczne, a w stopniach wyższego zaawansowania stosuje się leczenie operacyjne, radiochemioterapię lub połączenie tych metod w różnej kolejności, natomiast w jeszcze większym stopniu zaawansowania zastosowanie znajduje radiochemioterapia. W stopniu choroby rozsianej, zależnie od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego chorej, stosuje się radiochemioterapię, samą radioterapię lub leczenie jedynie łagodzące objawy (KRN nowotwór szyjki macicy).

We wczesnych stopniach zaawansowania możliwe jest leczenie oszczędzające narząd rodny, polegające na miejscowym usunięciu zmian nowotworowych. Postępowanie takie stosuje się w przypadku zmian przednowotworowych (dysplazja) lub w raku nie naciekającym (in situ) do stopnia zaawansowania IA1 włącznie. Leczenie to zawsze należy rozważyć w przypadku młodych kobiet, planujących następne posiadanie dzieci. Najczęściej jest to zabieg konizacji polegający na stożkowym wycięciu tkanki wokół kanału szyjki macicy (Onkonet 2021).

Leczenie chirurgiczne, w postaci radykalnej histerektomii polegającej na wycięciu macicy z przydatkami i regionalnymi węzłami chłonnymi, stosuje się w przypadku nowotworu o stopniu zaawansowania IA2 i IB oraz IIA (Onkonet 2021).

W przypadku wyższych stopni zaawansowania, IIB, III, IVA, nie wykonuje się operacji wycięcia macicy, zamiast tego stosuje się radiochemioterapię, czyli radioterapię w połączeniu z chemioterapią (Onkonet 2021).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy rekomendowane jest również stosowanie immunoterapii (NCCN 2024).

## 2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- wytyczne polskie:
  - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2021 roku (PTGO 2021),
  - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) z 2015 roku,
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku,
- wytyczne zagraniczne:
  - *European Society of Gynecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) i European Society of Pathology (ESP)* z 2023 roku (ESGO/ESTRO/ESP 2023);
  - *European Society for Medical Oncology (ESMO)* z 2017/2020 roku (ESMO 2017, ESMO 2020);
  - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2023 roku (NICE pembrolizumab 2023);
  - *National Cancer Institute (NCI)* z 2024 roku (NCI 2024),
  - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku (NCCN 2024),
  - *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2016/2022 roku (ASCO 2016, ASCO 2022).

Z uwagi na to, że cemiplimab został dopuszczony do obrotu przez EMA w leczeniu raka szyjki macicy w UE w 2019 roku, nie został on uwzględniony w części wytycznych klinicznych, w tym w wytycznych polskich. Wytyczne PTGO z 2021 roku są oparte na wytycznych ESGO/ESTRO/ESP z 2018 roku, i stąd wynika brak uwzględnienia w nich cemiplimabu. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku cemiplimab stanowi jeden z preferowanych schematów leczenia w II i kolejnych liniach terapii nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (NCCN 2024). Wytyczne *European Society of Gynecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) i European Society of Pathology* z 2023 roku wskazują, że chorym, u których wystąpiła progresja po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, należy zaproponować leczenie lekiem antyPD-1, cemiplimabem, niezależnie od statusu guza PDL-1, o ile nie otrzymali wcześniej immunoterapii (ESGO/ESTRO/ESP 2023).



Tab. 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Wytyczne	Treść
PTGO 2021 (PTGO 2021)	<p><b><u>Przerzuty odległe w momencie rozpoznania</u></b></p> <p>U pacjentek w dobrym stanie ogólnym z rozsianą chorobą nowotworową w momencie rozpoznania (przerzuty do narządów jamy brzusznej z lub bez przerzutów do węzłów) rekomendowana jest wielolekowa chemioterapia. W pierwszej linii leczenia należy zastosować schemat karboplatyna/paklitaksel lub cisplatyna/paklitaksel.</p> <p>Dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii rekomendowane jest u pacjentek w dobrym stanie ogólnym, gdy ryzyko wynikające z działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego lub moczowo płciowego było dokładnie ocenione i przedyskutowane z pacjentką.</p> <p>Pacjentki z przerzutami odległymi, w momencie rozpoznania, ograniczonymi do węzłów chłonnych okołoaortalnych, powinny być leczone z zamiarem wyleczenia, z zastosowaniem radykalnej chemioradioterapii poszerzonego obszaru (<i>definitive extended field chemoradiotherapy</i>) i brachyterapii. Algorytm postępowania może także zawierać chirurgiczne usunięcie powiększonych węzłów chłonnych i dodatkową chemioterapię.</p> <p>Pacjentki z przerzutem do węzła chłonnego podobojczykowego jako jedyne miejsca przerzutów odległych mogą być rozważone jako kandydatki do chemioradioterapii z zamiarem wyleczenia. Algorytm leczniczy może zawierać dodatkową chemioterapię.</p> <p>Adjuwantowa chemioterapia może być rozważana u pacjentek o wysokim ryzyku wznowy, takim jak: pozytywne marginesy, zajęte węzły chłonne czy dodatni status nacieku przestrzeni limfatycznych.</p> <p>Zastosowanie radioterapii w celu złagodzenia objawów takich jak: krwawienie i ból musi być rozważone szczególnie w przypadku pacjentek nie leczonych wcześniej tą metodą.</p> <p><b><u>Nawrót choroby</u></b></p> <p><b><u>Wznowa centralna w miednicy mniejszej po pierwotnym leczeniu chirurgicznym</u></b></p> <p>Postępowaniem z wyboru jest radykalna chemioradioterapia i brachyterapia z zastosowaniem metod planowania przestrzennego. Wykorzystanie teleradioterapii typu boost zamiast brachyterapii nie jest zalecane.</p> <p><b><u>Wznowa boczna w miednicy mniejszej po pierwotnym leczeniu chirurgicznym</u></b></p> <p>Preferowaną opcją leczenia jest radykalna chemioradioterapia.</p> <p>W przypadku leczenia operacyjnego, gdy nie udaje się uzyskać wolnych marginesów, możliwe jest zastosowanie radioterapii lub brachyterapii śródoperacyjnej.</p> <p><b><u>Wznowa centralna lub boczna w miednicy mniejszej po radioterapii lub chemioradioterapii</u></b></p> <p>Wytrzewienie miednicy jest rekomendowanym sposobem leczenia dla wznowy centralnej w przypadku braku nacieku na ściany miednicy mniejszej i rozsięwu poza miednicę.</p> <p><b><u>Leczenie paliatywne</u></b></p> <p>Preferowanym sposobem postępowania jest paliatywna chemioterapia oparta na taksanach i preparatach platyny z lub bez bewacyzumabu.</p> <p>Obecnie nie ma standardu chemioterapii drugiej linii, dlatego u pacjentek wymagających takiego leczenia należy rozważyć uczestnictwo w badaniach klinicznych.</p> <p>W przypadku pacjentek z chorobą rozsianą powinno się rozważyć radioterapię (zwykle jako skrócony kurs) w celu kontroli krwawienia, upławów lub dolegliwości bólowych związanych z chorobą w miednicy lub przerzutami do kości.</p>



Wytyczne	Treść
<p><b>PTOK 2013 (PTOK 2013)</b></p>	<p>W leczeniu zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy (st. IIB-IVA) standardem jest radiochemioterapia. Chemioterapia ma zastosowanie w przypadku przerzutów odległych oraz wznów.</p> <p><b><u>Leczenie choroby w stopniu IVB</u></b></p> <p>W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną chemioterapię oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).</p> <p><b><u>Leczenie nawrotów</u></b></p> <p>Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od rodzaju leczenia pierwotnego i lokalizacji nawrotu. W przypadku chorych pierwotnie leczonych wyłącznie chirurgicznie zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii w sytuacji stwierdzenia nawrotu choroby pozwala na uzyskanie kontroli nowotworu u około 40% chorych. Możliwości skutecznej chirurgii ratującej (wytrzewienie) po wcześniejszej radioterapii są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań. U chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami (płuca, wątroba) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U chorych ze wznową w obrębie miednicy (obszar napromieniany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego, chemioterapia ma niewielką skuteczność.</p>
<p><b>PTG 2015 (PTG 2015)</b></p>	<p><b><u>Nawrotowy i przetrwały rak szyjki macicy</u></b></p> <p>W leczeniu nawrotowego oraz rozsialego - przerzutowego procesu nowotworowego rekomenduje się zastosowanie kombinacji cisplatyny (50 mg/m<sup>2</sup>) z paklitakselem (135 mg/m<sup>2</sup>) lub w przypadku niemożności podania paklitakselu - kombinacji cisplatyny z innymi chemioterapeutykami: winorelbina, gemcytabiną lub topotekaniem.</p> <p>Możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatyną (AUC 5), która ma lepszy od cisplatyny profil cytotoksyczności.</p> <p>Możliwość kwalifikowania chorych na raka szyjki macicy na etapie nawrotu, wznowy lub odległych przerzutów do leczenia chemioterapią (cisplatyna + paklitaksel) w połączeniu z bewacyzumabem znacząco poprawi wyniki leczenia i wydłuży przeżycie chorych.</p> <p>Nawrotowy, przetrwały lub rozsiany rak szyjki macicy powinien zostać poddany leczeniu chemioterapią opartą o związki platyny lub topotekanu łącznie z bewacyzumabem.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.</p>
<p><b>ESGO/ESTRO/ESP 2023</b></p>	<p>Chemioterapia oparta na platynie±bewacyzumab jest zalecana u nieleczonych wcześniej chemioterapią, sprawnych medycznie chorych z chorobą nawrotową/przerzutową. Preferowanymi schematami są karboplatyna/paklitaksel i cisplatyna/paklitaksel [I, A].</p> <p>Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na platynie zaleca się po dokładnym oszacowaniu i omówieniu z pacjentką ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony przewodu pokarmowego/układu płciowo-płciowego [I, A].</p> <p>Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny±bewacyzumabu zaleca się u pacjentów z guzami dodatnimi pod względem PD-L1, ocenianymi na podstawie łącznej dodatniej punktacji (CPS) wynoszącej 1 lub więcej [I, A].</p> <p>Pacjentkom, u których wystąpiła progresja po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, należy zaproponować leczenie lekiem antyPD-1, <b>cemiplimabem</b>, niezależnie od statusu guza PDL-1, o ile nie otrzymali wcześniej immunoterapii [I, A].</p> <p>U pacjentek z odległymi przerzutami w chwili rozpoznania, które odpowiedziały na chemioterapię ogólnoustrojową, można rozważyć dodatkową radykalną radioterapię miednicy (w tym w wybranych przypadkach brachyterapię obrazową). U osób z resztkową chorobą oligometastatyczną po</p>



Wytyczne	Treść
	<p>leczeniu ogólnoustrojowym można również rozważyć dodatkowe leczenie miejscowe (chirurgia, ablacja termiczna, radioterapia) w zajętych miejscach [IV, C].</p> <p>Zdecydowanie zaleca się włączenie do badań klinicznych pacjentów z chorobą nawrotową/przerzutową [V, A].</p>
<p><b>ESMO 2017/2020 (ESMO 2017, ESMO 2020)</b></p>	<p>Chemioterapia paliatywna, mająca na celu złagodzenie objawów i poprawę jakości życia, jest wskazana, jeśli chora ma stan sprawności &lt;2 i nie ma formalnych przeciwwskazań.</p> <p>Terapie dwulekowe na bazie cisplatyny z topotekaniem lub paklitakselem wykazały wyższość nad monoterapią cisplatyną pod względem odsetka odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>; PFS).</p> <p>Paklitaksel i cisplatyna w skojarzeniu z bewacyzumabem są uważane za preferowany schemat leczenia pierwszego rzutu w leczeniu przerzutowego lub nawrotowego raka szyjki macicy w oparciu o równowagę pomiędzy skutecznością a profilem toksyczności [I, A].</p> <p>Skojarzenie paklitakselu i karboplatyny można rozważyć jako alternatywę dla pacjentek, które nie są kandydatkami do leczenia cisplatyną.</p> <p>U pacjentek w stopniu FIGO IA1 zaleca się konizację jako pierwszy krok diagnostyczny i leczniczy w przypadku guzów mikroskopowych, w przypadku obecności ujemnych marginesów i braku klinicznych przeciwwskazań do operacji. Rozwarstwienie węzłów chłonnych miednicy mniejszej (ang. <i>pelvic lymph node dissection</i>; PLND) zaleca się pacjentkom z inwazją przestrzeni limfatycznej (ang. <i>lymphovascular space invasion</i>; LVSI), u których występuje zwiększone ryzyko zajęcia węzłów chłonnych. U niektórych pacjentek należy rozważyć biopsję węzła wartowniczego lub trachelektomię [II, B].</p> <p>U pacjentek w stopniu FIGO IA2, które chcą zachować płodność, standardową procedurą jest biopsja stożkowa lub radykalna trachelektomia z zastosowaniem PLND.</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że trachelektomia z limfadenektomią miednicy jest najwłaściwszym leczeniem chirurgicznym oszczędzającym płodność u chorych z guzami o średnicy 2 cm (FIGO stopień IB1 &lt; 2 cm) [II, B]. W przypadku guzów &gt; 2 cm właściwym wyborem może być również neoadjuwantowa chemioterapia, a następnie konizacja lub trachelektomia.</p> <p>Radykalnej histerektomii wykonanej metodą laparoskopową lub metodą chirurgiczną z użyciem robota nie można uznać za metodę preferowaną w porównaniu z operacją otwartą u pacjentek w stopniu FIGO IA2, IB i IIA [I, E]. Pacjentów należy poinformować o ryzyku i korzyściach związanych z różnymi rodzajami operacji (ESMO 2020).</p> <p><u>Poziomy dowodów</u></p> <p>I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności</p> <p>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopnie rekomendacji</u></p> <p>A - Zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne</p>

Wytyczne	Treść
	<p>B - Ogólnie zalecane, są mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną</p> <p>C - Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne</p> <p>D - Umiarkowane dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane</p> <p>E - Mocne dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p>
<p><b>NICE 2023 (NICE pembrolizumab 2023)</b></p>	<p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu zaleca się jako opcję leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u dorosłych, z ekspresją PD-L1 z łącznym dodatnim wynikiem co najmniej 1. Leczenie zaleca się tylko w przypadku przerwania stosowania pembrolizumabu po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej, jeśli nowotwór wykazuje progresję.</p>
<p><b>NCI 2024 (NCI 2024)</b></p>	<p>Możliwości leczenia nawracającego raka szyjki macicy obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunoterapię,</li> <li>• radioterapię i chemioterapię,</li> <li>• chemioterapię paliatywną i inne terapie systemowe,</li> <li>• wytrzewienie miednicy,</li> <li>• badania kliniczne I i II fazy nowych leków przeciwnowotworowych.</li> </ul> <p>Z wyjątkiem immunoterapii, która zapewniła przedłużone przeżycie wolne od choroby, inne opcje prawdopodobnie nie przyniosą wyleczenia i są najczęściej stosowane w celach paliatywnych.</p> <p>W ramach immunoterapii wytyczne wskazują na korzyści kliniczne terapii pembrolizumabem u kobiet z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1.</p> <p>Radioterapia i chemioterapia (fluorouracyl z mitomycyną lub bez) mogą wyleczyć od 40% do 50% pacjentów z nawrotem w miednicy po wstępnej radykalnej operacji.</p> <p>W leczeniu paliatywnym można zastosować chemioterapię. Do leków stosowanych w chemioterapii paliatywnej należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatyna,</li> <li>• ifosfamid,</li> <li>• paklitaksel,</li> <li>• irynotekan,</li> <li>• bewacyzumab,</li> <li>• ifosfamid/cisplatyna,</li> <li>• paklitaksel/cisplatyna,</li> <li>• cisplatyna/gemcytabina,</li> <li>• cisplatyna/topotekan,</li> <li>• cisplatyna/winorelbina.</li> </ul> <p>Nie jest dostępne standardowe leczenie pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy, który rozprzestrzenił się poza zasięg radioterapii lub pole operacyjne. W przypadku choroby nawrotowej miejscowo wytrzewienie miednicy może prowadzić do 5-letniego przeżycia u wybranych pacjentek na poziomie 32-62%. Te chore są odpowiednimi kandydatkami do badań klinicznych testujących kombinacje leków lub nowe leki przeciwnowotworowe.</p>
<p><b>NCCN 2024 (NCCN 2024)</b></p>	<p><b><u>Terapie I linii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy</u></b> Preferowane schematy</p>



Wytyczne	Treść
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy PD-L1-dodatnie</li> <li>- pembrolizumab + cisplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab (kategoria 1)</li> <li>- pembrolizumab + karboplatyna/paklitaksel ± bewacyzumab (kategoria 1)</li> <li>• cisplatyna/paklitaksel/bewacyzumabd (kategoria 1)</li> <li>• karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab</li> </ul> <p><u>Inne zalecane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatyna/paklitaksel (kategoria 1)</li> <li>• karboplatyna/paklitaksel</li> </ul> <p>(kategoria 1 dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie cisplatyną)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• topotekan/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1)</li> <li>• topotekan/paklitaksel</li> <li>• cisplatyna/topotekan</li> <li>• cisplatyna</li> <li>• karboplatyna</li> </ul> <p><b><u>Terapie II i kolejnej linii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy</u></b></p> <p><u>Preferowane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab w leczeniu nowotworów TMB-H lub PD-L1-dodatnich lub guzów MSI-H/dMMR</li> <li>• tisotumab vedotin-tftv</li> <li>• <b>cemiplimab</b></li> </ul> <p><u>Inne zalecane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacyzumab</li> <li>• paklitaksel</li> <li>• paklitaksel związany z albuminą</li> <li>• docetaksel</li> <li>• fluorouracyl</li> <li>• gemcytabina</li> <li>• pemetreksed</li> <li>• topotekan</li> <li>• winorelbina</li> <li>• irynotekan</li> </ul> <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy PD-L1-dodatnie</li> <li>- niwolumab</li> <li>• guzy HER2-dodatnie (IHC 3+ lub 2+)</li> <li>- fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</li> <li>• guzy z dodatnią fuzją genu RET</li> <li>- selperkatynib</li> <li>• guzy wykazujące fuzję genu NTRK</li> <li>- larotrektytib</li> <li>- entrektytib</li> </ul>
<p>ASCO 2016/2022 (ASCO 2016, ASCO 2022)</p>	<p><b><u>Nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy - wytyczne stratyfikowane względem zasobów:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wariant podstawowy - jednolekowa terapia oparta na platynie (cisplatyna lub karboplatyna), rodzaj zalecenia: oparte na dowodach naukowych, dowody naukowe: pośredniej jakości, zalecenie: umiarkowane,</li> <li>• wariant ograniczony - cisplatyna lub karboplatyna, cisplatyna z paklitakselem lub karboplatyna z paklitakselem, rodzaj zalecenia: oparte</li> </ul>

Wytyczne	Treść
	<p>na dowodach naukowych, dowody naukowe: wysokiej jakości, zalecenie: umiarkowane do silnego,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wariant rozszerzony - cisplatyna plus paklitaksel lub karboplatyna plus paklitaksel (dowody najwyższego poziomu dla cisplatyny), rodzaj zalecenia: oparte na dowodach naukowych, dowody naukowe: wysokiej jakości, zalecenie: silne,</li><li>• wariant maksymalny - cisplatyna plus paklitaksel plus bewacyzumab lub karboplatyna plus paklitaksel plus bewacyzumab, rodzaj zalecenia: oparte na dowodach naukowych, dowody naukowe: wysokiej jakości, zalecenie: silne (ASCO 2016).</li></ul> <p>Klinicyści mogą od razu zaproponować pembrolizumab i chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu kwalifikującym się pacjentkom z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (6 zindywidualizowanych radioterapii i/lub opieka paliatywna) w ramach wzmocnionych i maksymalnych ustawień (rodzaj: oparty na dowodach naukowych, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna) (ASCO 2022).</p>

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w osobnym dokumencie (BIA Libtayo).

## 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest cemiplimab (Libtayo®, Regeneron) w leczeniu raka szyjki macicy.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cemiplimabu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Libtayo® (ChPL Libtayo), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jeden ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu. Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml. Cemiplimab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w hodowli zawiesiny komórek jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i> , CHO). <u>Postać farmaceutyczna</u> Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bledożółtego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiolce jednorazowego użycia. Produkt dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiolka 7 ml (50 mg/ml), 350 mg, EU/1/19/1376/001.</li> </ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Kod ATC: L01FF06. Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
<b>Substancja czynna</b>	Cemiplimab
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	<u>Rak szyjki macicy</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny
<b>Dawkowanie (we wnioskowanym wskazaniu)</b>	Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz dawkowania dla szczególnych grup pacjentów opisano szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Libtayo (ChPL Libtayo).



<b>Sposób podawania</b>	<p>Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).</p> <p>Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.</p>

### 3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2022 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/19/1376/001</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>, mCSCC lub <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p> <p><u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>, laBCC lub <i>metastatic basal cell carcinoma</i>, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. hedgehog pathway inhibitor, HHI).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 50\%</math> komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub</li> <li>• przerzutowy NDRP.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na <math>\geq 1\%</math> komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub</li> <li>• przerzutowy NDRP.</li> </ul> <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p>
<p><b>Status leku sierocego</b></p>	<p>Negatywny</p>
<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>).</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

### 3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.3 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania powinno się poddać pacjenta ścisłej obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i włączyć właściwe leczenie objawowe.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

#### Cemiplimab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).



Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,7%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab w monoterapii objętych oceną bezpieczeństwa. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku cemiplimabu lub składników terapii skojarzonej podawanych samodzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu.

**Tab. 7. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii.**

Działania niepożądane	Częstość	Każdego stopnia, %	Stopnia 3-5, %
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	Bardzo często	10,9	0,4
Zakażenie układu moczowego <sup>b</sup>	Często	8,4	2,3
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Niedokrwistość	Bardzo często	15,0	5,2
Limfocytoza hemofagocytarna <sup>d</sup>	Częstość nieznana	-	-
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Często	3,3	<0,1
Małopłytkowość <sup>c</sup>	Niezbyt często	0,9	0
Zespół Sjögrena	Niezbyt często	0,2	0
Odrzucenie przeszczepu narządów mięsaszowych <sup>d</sup>	Częstość nieznana	-	-



Działania niepożądane	Częstość	Każdego stopnia, %	Stopnia 3-5, %
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			
Niedoczynność tarczycy <sup>e</sup>	Często	6,8	<0,1
Nadczynność tarczycy	Często	3,0	<0,1
Zapalenie tarczycy <sup>f</sup>	Niezbyt często	0,6	0
Zapalenie przysadki mózgowej <sup>g</sup>	Niezbyt często	0,5	0,2
Niewydolność nadnerczy	Niezbyt często	0,5	0,5
Cukrzyca typu 1 <sup>h</sup>	Rzadko	<0,1	<0,1
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Ból głowy	Często	8,0	0,3
Neuropatia obwodowa <sup>i</sup>	Często	1,3	<0,1
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>j</sup>	Rzadko	<0,1	<0,1
Zapalenie mózgu	Rzadko	<0,1	<0,1
Miastenia	Rzadko	<0,1	0
Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego	Rzadko	<0,1	<0,1
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	Rzadko	<0,1	0
<b>Zaburzenia oka</b>			
Zapalenie rogówki	Rzadko	<0,1	0
<b>Zaburzenia serca</b>			
Zapalenie mięśnia sercowego <sup>k</sup>	Niezbyt często	0,5	0,3
Zapalenie osierdzia <sup>l</sup>	Niezbyt często	0,3	0,2
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>			
Nadciśnienie tętnicze <sup>m</sup>	Często	5,7	2,6
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	13,0	0,6
Kaszel <sup>n</sup>	Bardzo często	10,8	0,2
Duszność <sup>o</sup>	Często	9,7	1,2
Nieinfekcyjne zapalenie płuc <sup>p</sup>	Często	3,3	1,1
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Nudności	Bardzo często	14,7	0,2
Biegunka	Bardzo często	16,3	0,7
Zaparcia	Bardzo często	12,3	0,2
Ból brzucha <sup>q</sup>	Bardzo często	11,5	0,7
Wymioty	Często	9,9	0,2
Zapalenie okrężnicy <sup>r</sup>	Często	2,0	0,8
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Często	1,8	<0,1

Działania niepożądane	Częstość	Każdego stopnia, %	Stopnia 3-5, %
Zapalenie błony śluzowej żołądka <sup>s</sup>	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zapalenie wątroby <sup>t</sup>	Często	2,7	1,8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka <sup>u</sup>	Bardzo często	21,4	1,6
Świąd <sup>v</sup>	Bardzo często	12,7	0,2
Rogowacenie słoneczne	Często	3,7	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>w</sup>	Bardzo często	28,3	1,8
Zapalenie stawów <sup>x</sup>	Niezbyt często	0,9	0,2
Zapalenie mięśni <sup>y</sup>	Niezbyt często	0,3	<0,1
Oslabienie mięśni	Niezbyt często	0,2	0
Polimialgia reumatyczna	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zapalenie nerek <sup>z</sup>	Często	1,2	0,2
Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Częstość nieznana	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie <sup>aa</sup>	Bardzo często	29,9	2,6
Gorączka <sup>bb</sup>	Często	8,7	0,2
Obrzęk <sup>cc</sup>	Często	7,9	0,4
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często	4,6	0,5
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	4,4	0,7
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	1,9	0,2
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	1,6	0
Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Niezbyt często	0,8	0
Zwiększone stężenie transaminaz	Niezbyt często	0,4	<0,1
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Niezbyt często	0,4	<0,1
Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Rzadko	<0,1	0

Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE.

a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie krtani, wirusowy nieżyt nosa, ostre zapalenie zatok, zapalenie migdałków oraz zapalenie tchawicy.

- b. Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznicę moczową, bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami Escherichia, zapalenie miedniczek i pęcherza, bakteryjne zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie układu moczowego bakteriami Pseudomonas.
- c. Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość oraz małopłytkowość immunologiczną.
- d. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.
- e. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
- f. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym.
- g. Zapalenie przysadki obejmuje zapalenie przysadki oraz limfocytarne zapalenie przysadki.
- h. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową oraz cukrzycę typu 1.
- i. Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię, parestezje, polineuropatię, zapalenie nerwu oraz obwodową neuropatię ruchową.
- j. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- k. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.
- l. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia oraz zapalenie osierdzia.
- m. Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze oraz przetom nadciśnieniowy.
- n. Kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.
- o. Dusznosc obejmuje dusznosc oraz dusznosc wysilkową.
- p. Nieinfekcyjne zapalenie płuc obejmuje nieinfekcyjne zapalenie płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, chorobę śródmiąższową płuc oraz zwłóknienie płuc.
- q. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, wzdęcie brzucha, ból podbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej oraz ból żołądkowo-jelitowy.
- r. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym.
- s. Zapalenie błony śluzowej żołądka obejmuje zapalenie błony śluzowej żołądka oraz zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym.
- t. Zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemię, uszkodzenie komórek wątroby, niewydolność wątroby oraz zaburzenia czynności wątroby.
- u. Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, rumień, wysypkę ze świądem, pokrzywkę, wysypkę rumieniową, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę plamistą, łuszczycę, wysypkę grudkową, wyprysk potnicowy, pemfigoid, autoimmunologiczne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, osutkę polekową, rumień guzowaty, reakcję skórą, toksyczność skórą, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, liszaj płaski oraz przyłuszczycę.
- v. Świąd obejmuje świąd oraz świąd alergiczny.
- w. Ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje artralgię, bóle pleców, ból w obrębie kończyny, bóle mięśni, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.
- x. Zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów, zapalenie wielostawowe, autoimmunologiczne zapalenie stawów oraz zapalenie stawów o podłożu immunologicznym.
- y. Zapalenie mięśni obejmuje zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe.



z. Zapalenie nerek obejmuje ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek, niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek oraz toksyczną nefropatię.

aa. Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie.

bb. Gorączka obejmuje gorączkę, hipertermię oraz hiperpyreksję.

cc. Obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, opuchliznę obwodową, opuchliznę twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk uogólniony oraz opuchliznę.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Cemiplimab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

### 3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.159 (Leczenie chorych na raka szyjki macicy, ICD-10: C53) o nowe wskazanie refundacyjne: cemiplimab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Propozycję zapisów dla cemiplimabu w ramach programu lekowego przedstawiono w Aneksie 7.1.

W związku z tym, że cemiplimab w ramach grupy limitowej 1231.0 Cemiplimab jest obecnie refundowany we wskazaniach:

- leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) (program lekowy B.6);
- leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44) (program lekowy B.88);
- leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (program lekowy B.125),

nie będzie wymagane utworzenie nowej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ).

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Bez RSS: 17 170 PLN, ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1231.0 Cemiplimab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK



Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<p><b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b></p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;</p> <p>2) przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny;</p> <p>3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</p> <p>6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone cemiplimabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p><b>Monitorowanie w programie</b></p>	<p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p><i>Monitorowanie bezpieczeństwa:</i></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>6) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</p> <p>7) badanie ogólne moczu;</p> <p>8) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p><i>Monitorowanie skuteczności:</i></p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.</p>

	<p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</li> <li>stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</li> <li>całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</li> </ol> <p><u>Monitorowanie programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie objawów nadwrażliwości na cemiplimab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni;</li> <li>obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</li> <li>wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</li> </ol>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce cemiplimab (Libtayo®) jest finansowany ze środków publicznych w następujących wskazaniach:



- leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) (program lekowy B.6);
- leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44) (pogram lekowy B.88);
- leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (program lekowy B.125) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.159 (Leczenie chorych na raka szyjki macicy, ICD-10: C53) o nowe wskazanie refundacyjne: cemiplimab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

**W związku z powyższym, cemiplimab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Libtayo® wynosi 17 170,00 PLN. Cena hurtowa brutto (tj. z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% oraz podatku VAT na poziomie 8%) będzie wynosić 19 656,22 PLN (patrz tabela poniżej; dane Wnioskodawcy).

Tab. 10. Uwzględniona w analizie cena cemiplimabu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
350 mg	17170,00	19656,22	19656,22	19656,22	0	19656,22

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 6%.

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, nabywający lek Libtayo w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, celem realizacji programu lekowego, [REDAKTOWANE] – patrz tabela poniżej.

Tab. 11. Uwzględniona w analizie cena cemiplimabu - z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Cemiplimab nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w leczeniu raka szyjki macicy.

W leczeniu (i zapobieganiu wystąpienia) raka szyjki macicy ocenie AOTMiT podlegały dotychczas następujące technologie:

- Keytruda (pembrolizumab) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 140/2023);
- Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 124/2021);
- Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 41/2021);
- Avastin (bewacyzumab) - pozytywna rekomendacja RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 147/2020);
- Avastin (bewacyzumab) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (zlecenie nr 273/2019);
- Avastin (bewacyzumab) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (zlecenie nr 266/2019);
- Avastin (bewacyzumab) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (zlecenie nr 185/2019);
- Avastin (bewacyzumab) - pozytywna rekomendacja RP i negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (zlecenie nr 110/2016);
- Silgard (Human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie nr 262/2013);
- Cervarix - pozytywna rekomendacja RP i Prezesa AOTMiT (zlecenie 124/2013).

Szczegółowe Stanowiska/Opinie/Rekomendacje Rady Przejrzystości/Prezesa AOTMiT, dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu (i zapobieganiu wystąpienia) raka szyjki macicy przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka szyjki macicy.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku</p> <p>Rekomendacja nr 12/2024 z dnia 7 lutego 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Keytruda (pembrolizumabum) we wskazaniu: Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na wysokie obciążenia budżetowe dla płatnika publicznego.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• korzyść kliniczna ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej</li> <li>• Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na wysokie obciążenia budżetowe dla płatnika publicznego.</li> </ul>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” pod warunkiem [...] <u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badania KEYNOTE-826 z randomizacją (RCT) dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM jako terapii dodanej do standardowej terapii (SoC) w porównaniu SoC. Wyniki badania wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.</p> <p>Przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowane współczynniki ICUR znajdują się [...], o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> <p>Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [...] wydatków płatnika publicznego, które w 2-letnim horyzoncie analizy w wariancie z RSS oszacowano na: [...] w I roku i [...] II roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących wielkości populacji docelowej.</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 128/2021 z dnia 25 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawieszona do wstrzykiwań, 1, amp. - strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130, we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu zbliżonego do poziomu szczepionki obecnie refundowanej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej wskazują szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. RSzM. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2022 rok szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego należą do grupy szczepień zalecanych (szczególnie osobom od ukończenia 9 roku życia). Z kolei Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 przewiduje wprowadzenie refundacji szczepień przeciwko HPV dla chłopców i dziewcząt w wieku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, [...] pod warunkiem [...].</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wzięto pod uwagę, że według polskich i zagranicznych rekomendacji klinicznych, szczepienia przeciwko HPV są istotnym elementem profilaktyki pierwotnej przed zachorowaniem m.in. na raka szyjki macicy. Ponadto szczepienia przeciwko HPV zostały uwzględnione w wykazie szczepień zalecanych na 2022 r. w Polsce oraz w Narodowej Strategii Onkologicznej zalecającej ich realizację w ramach programów profilaktyki zdrowotnej. Należy wskazać również, że [...].</p> <p>Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu zdarzeniom związanym z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednocześnie, pomimo że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność szczepionki Gardasil w populacji dziewcząt</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>dojrzewania, wskazując na oczekiwany rezultat w postaci zaszczepienia przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 r. Do Sejmu został skierowany 2 sierpnia 2021 r. projekt ustawy umożliwiającej Ministrowi Zdrowia zakup szczepionek zalecanych w ramach PSO (druk nr 1449), co pozwoliłoby na realizację celów wyznaczonych w NSO. Dotąd nie odbyło się jednak jego pierwsze czytanie.</p> <p>Poziom wyszczepienia przeciw HPV w Polsce jest bardzo niski, znacząco odbiegając od oczekiwanego w NSO minimum. Zasadnym jest zatem wprowadzenie refundacji połączonej z propagowaniem szczepień w podstawowej opiece zdrowotnej. W przypadku zaś niedostatecznego wzrostu w kolejnym kroku należy rozważyć wprowadzenie szczepienia przeciw HPV jako szczepienia obowiązkowego. Rada zauważa potrzebę zagwarantowania ewentualnego zwiększenia liczby dostarczanych szczepionek przez podmiot odpowiedzialny w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na szczepienie.</p>	<p>od 9 r.ż. i młodych kobiet, to brak jest danych w zakresie porównania skuteczności względem obecnie refundowanej w Polsce szczepionki, tj. Cervarixu. Dostępne badania RCT porównujące bezpośrednio Gardasil i Cervarix dotyczą jedynie oceny bezpieczeństwa i immunogenności tych szczepionek.</p> <p>Ze względu na nieprzedstawienie elektronicznego modelu umożliwiającego pełną weryfikację danych, oszacowania analizy ekonomicznej obarczone są zbyt dużą niepewnością, aby móc zaakceptować płynące z niej wnioski. [...]</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [...].</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie produktu Gardasil [...].</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2021 z dnia 17 maja 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 54/2021</p>	<p>Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 16 i 18)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (typy 16 i 18) (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana), zawiesina do wstrzykiwań, 1 dawka/0,5 ml, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 1 igła, kod EAN: 05909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia, jako leku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Cervarix, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób od ukończenia 9. roku życia i wydawanie go za odpłatnością [...], w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>z dnia 18 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>		<p>dostępnego w aptece na receptę, w ramach grupy limitowej (dla wszystkich szczepionek przeciw HPV ) i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową 50%. Rada Przejrzystości stoi na stanowisku, iż dostępne szczepionki przeciw onkogennym typom wirusa brodawczaka ludzkiego powinny być objęte wspólną grupą limitową. Rada uznaje za zasadne podjęcie negocjacji odnośnie RSS dla wnioskowanej technologii, do poziomu cen rynkowych konkurencyjnych szczepionek przeciw HPV.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wytyczne międzynarodowe i krajowe zalecają szczepienie przeciw HPV dzieci / młodzieży przed rozpoczęciem życia seksualnego, uznając to za element profilaktyki pierwotnej infekcji onkogennymi szczepami wirusa.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami większości światowych wytycznych wszystkie preparaty przeciwko HPV przeznaczone do szczepienia dzieci / młodzieży przed inicjacją seksualną, należy traktować równocześnie.</p> <p>Poziom wyszczepienia przeciw HPV w Polsce jest bardzo niski, kilkukrotnie odbiega od zalecanych przez Narodową Strategię Onkologiczną minimalnych 60%. Zasadnym będzie wprowadzenie refundacji połączonej z propagowaniem szczepień w podstawowej opiece zdrowotnej, co może znacząco podnieść odsetek zaszczepionych. W przypadku niedostatecznego wzrostu w kolejnym kroku należy rozważyć wprowadzenie szczepienia przeciw HPV do Programu Szczepień Ochronnych jako szczepienia obowiązkowego.</p>	<p>Prezes Agencji mając na względzie stanowisko Rady, dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak dowodów na utrzymujący się czas ochronny szczepionek, analiza ekonomiczna bazująca na danych nie przedstawionych w analizie klinicznej, populacja w analizach ograniczona do 14-letnich dziewczynek chociaż populację wskazaną we wniosku stanowią osoby od ukończenia 9 r.ż.), uważa za zasadne finansowanie szczepionki Cervarix przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, jednakże pod warunkiem [...].</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 roku</p> <p>Rekomendacja nr 73/2020 z dnia 9 października 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05909990010486,</li> <li>• Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 16 ml, kod EAN: 05909990010493,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady, instrument dzielenia ryzyka powinien być zdecydowanie pogłębiony, do poziomu co najmniej zapewniającego [...] stosowania leku w omawianym wskazaniu w Polsce.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdaniem Rady, zapis w pkt. 2. proponowanego programu lekowego: [...] powinien być zastąpiony przez zapis: [...].</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W stanowiskach nr 54/2016 i nr 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bevacizumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, nie akceptując proponowanego wówczas instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady, proponowany obecnie instrument dzielenia ryzyka jest również niezadowolający: oszacowana wartość ICUR</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,5 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. W zakresie wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w przypadku dodania bewacyzumabu do schematu cisplatyna+paklitaksel.</p> <p>W zakresie porównania ze schematem topotekan+paklitaksel nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby).</p> <p>Ponadto wskazuje się na niekorzystny profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu do samej chemioterapii.</p> <p>Wzięto także pod uwagę, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych danych. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>znajduje się [...]. Za zasadnością finansowania leku w omawianym wskazaniu przemawiają natomiast korzyści kliniczne odnotowane w badaniu GOG-240, w tym zwłaszcza zysk w zakresie przeżyć całkowitych, czasów do progresji i odsetka odpowiedzi przy porównaniu bewacyzumab + chemioterapia vs. chemioterapia. Jednocześnie, stosowanie bewacyzumabu wiązało się z istotną klinicznie toksycznością typową dla leków antyangiogennych (przetoki, nadciśnienie, powikłania zakrzepowo-zatorowe).</p>	<p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR przekracza próg efektywności niezależnie od zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bewacyzumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego [...] zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe.</p> <p>Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że dowody naukowe opublikowane po dacie rekomendacji oraz zaproponowane warunki cenowe nie stanowią argumentu za zmianą wnioskowania.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 397/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 108/2019</p>	<p>Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej (Rosen 2017) sugerują, że schematy zawierające bewacyzumab (Ci+Pa+B oraz Pa+T+B) wydłużają przeżycie całkowite chorych, w porównaniu do schematów</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
z dnia 13 grudnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		<p>niezawierających bewacyzumabu (mediany HR w pierwszym schemacie wynosiły: 0,45-0,75, a w drugim schemacie: 0,55-0,90). W przedłużonej analizie przeżycia (Tewari 2017) schematy oparte na bewacyzumabie wykazywały znaczną poprawę OS w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii (16,8 w porównaniu z 13,3 mies., HR: 0,77; 95% CI 0,62-0,95; p = 0,0068).</p> <p>Wytyczne polskie, europejskie oraz amerykańskie rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitaksellem (dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu także z karbolatyną i topotekenenem) w przypadku rozlanego oraz nawracającego raka szyjki macicy. Są to zalecenia silne, oparte na dowodach wysokiej jakości; są też pośrednim dowodem na przewagę korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można więc założyć, że pozytywna ocena dotyczy także wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Nieco większa częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz przetok w wyniku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie przeważa nad obserwowanym wzrostem mediany przeżycia o prawie 4 miesiące.</p> <p>Koszt brutto trzymiesięcznej i rocznej terapii skojarzonej z użyciem bewacyzumabu jest wysoki. W niniejszej analizie za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia, z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.</p> <p>Szacunkowy koszt brutto trzymiesięcznej oraz rocznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) 1 pacjenta</p>	<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii.</p> <p>Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa należy wskazać, że w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Rosen 2017 nie analizowano bezpieczeństwa terapii. Natomiast wyniki badania GOG-0240 (Tewari 2017) wskazują większe ryzyko powstania przetok, zakażeń (24% vs. 13%) oraz krwawień. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin do działań niepożądanych występujących bardzo często należą m.in. gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy czy zaburzenie smaku.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że populacja pacjentek z gruczolowym rakiem szyjki macicy stanowiła ok. 20%</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>jest wysoki. Możliwe obciążenie płatnika publicznego związane jest z liczbą chorych. Według oszacowań ekspertów przewidywana liczebność populacji docelowej może wynieść 50-100 do nawet 200 osób.</p>	<p>populacji badania GOG-0240, co stanowi ograniczenie wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.</p> <p>Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 380/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Nieco większa częstość występowania incydentów zakrzepowozatorowych oraz przetok w wyniku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie przeważa nad obserwowanym wzrostem mediany przeżycia o prawie 4 miesiące. Należy zaznaczyć, że podstawą rejestracji leku Avastin przez EMA były wyniki badania GOG-0240, w którym populację badaną stanowiły pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki, w tym większość chorych w stadium IV, z typem płaskonabłonkowym (~70%), otrzymywała wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (~70%) i miała przerzuty do węzłów chłonnych (~50% wg ChPL Avastin). Populacja badania rejestracyjnego</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD- 10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: publikacja Rosen 2017. Dodatkowo do analizy włączono ostateczne wyniki badania rejestracyjnego GOG-0240 (Tewari 2017), opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów przeglądu Rosen 2017. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że schematy zawierające bewacyzumab tj. cisplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (Ci+Pa+B) oraz paklitaksel + topotekan + bewacyzumab (Pa+T+B) istotnie statystycznie wydłużają przeżycie całkowite chorych w porównaniu do schematów niezawierających bewacyzumabu. Według rankingu terapii schemat Ci+Pa+B uzyskał najwyższe</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>odpowiada analizowanemu w niniejszym raporcie problemowi zdrowotnemu.</p> <p>Koszt brutto trzymiesięcznej i rocznej terapii skojarzonej z użyciem bewacyzumabu jest wysoki. W niniejszej analizie za technologię alternatywną dla ocenianej interwencji przyjęto brak aktywnego leczenia, z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej.</p> <p>Szacunkowy koszt brutto trzymiesięcznej oraz rocznej terapii skojarzonej (cisplatyna+paklitaksel+bewacyzumab) 1 pacjenta jest wysoki. Możliwe obciążenie płatnika publicznego związane jest z liczbą chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym rakiem szyjki macicy, u których byłoby możliwe zastosowanie bewacyzumabu, szacowaną według ekspertów na 550-600 osób (uwzględniono odsetek chorych, u których stan sprawności, brak przeciwwskazań do chemioterapii i/lub bewacyzumabu oraz brak wskazań do leczenia innego niż chemioterapia, pozwala na zastosowanie chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem).</p>	<p>prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym (68%) w porównaniu do pozostałych schematów.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania GOG-0240 (Tewari 2017) w przedłużonej analizie przeżycia, schematy oparte na bewacyzumabie nadal wykazywały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu do schematów opartych na samej chemioterapii.</p> <p>Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa należy wskazać, że w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Rosen 2017 nie analizowano bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Natomiast wyniki badania GOG-0240 (Tewari 2017) wskazują większe ryzyko powstania przetok, zakażeń (24% vs. 13%) oraz krwawień. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin do działań niepożądanych występujących bardzo często należą m.in. gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy czy zaburzenie smaku.</p> <p>Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem w analizowanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 298/2019 z dnia 16 września 2019 roku</p>	<p>Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm ) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 78/2019 z dnia 20 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) w populacji pacjentek z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Frumovitz 2016), obejmujące 13 pacjentek przyjmujących terapię TPB i 21 kobiet otrzymujących terapię inną niż TPB (non-TPB). Rodzaj terapii w grupie kontrolnej zależał od decyzji lekarza. Do najczęściej stosowanych schematów należała terapia karboplatyną + paklitakselem (14%), karboplatyną w monoterapii (14%) oraz paklitakselem w monoterapii (14%). Z uwagi na liczne różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 oraz populacji docelowej, stopień w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest bardzo ograniczony. Terapia stosowana w grupie kontrolnej nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej). W publikacji Frumovitz 2016 nie przedstawiono szczegółowych informacji dot. oceny bezpieczeństwa. Nie ma porównawczych danych, ale lek jest znacznie droższy niż chemioterapia i terapia paliatywna. Na podstawie uzyskanych opinii eksperckich określono, że liczebność populacji docelowej wyniesie 10 - 50 pacjentek. Koszt refundacji 1 cyklu terapii skojarzonej bewacyzumabem z topotekanem i paklitakselem u pojedynczej pacjentki przyjęto w wysokości 15 111 PLN, zgodnie z ceną leku Avastin</p>	<p>Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały platynooporny neuroendokrynnym rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem oraz topotekanem (TPB) przeprowadzonych w populacji pacjentek z rozsiałym platynoopornym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy. Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie obserwacyjne, dotyczące zastosowania ww. leczenia skojarzonego (TPB) u pacjentek z nawrotowym neuroendokrynnym rakiem szyjki macicy - Frumovitz 2016. Należy podkreślić, iż z uwagi na różnice w charakterystyce populacji biorącej udział w badaniu Frumovitz 2016 w odniesieniu do populacji wnioskowanej, stopień, w jakim można odnieść wyniki ww. badania do rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest ograniczony. Ponadto, terapia stosowana w grupie kontrolnej (non-TPB, terapia zależna od decyzji lekarza) nie odpowiada komparatorowi obranemu w analizie (brak aktywnego leczenia z jednoczesnym stosowaniem najlepszej terapii wspomagającej). Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego pomiędzy grupą leczoną TPB vs non-TPB. W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		wg Obwieszczenia MZ, gdzie koszt bewacyzumabu wynosi 14 765 PLN.	Odnalezione wytyczne nie odnoszą się w sposób bezpośredni do ocenianego wskazania, tj. platynoopornego neuroendokrynnego raka szyjki macicy w stadium rozsiewu. Zgodnie z zapisami wytycznych, podstawą leczenia chorych z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym zlokalizowanym w drogach rodnych/o lokalizacji pozapłucnej, jak również z przerzutowym rakiem szyjki macicy jest chemioterapia. Wskazywane schematy lub ich składowe nie mogą jednak stanowić technologii opcjonalnej we wnioskowanym wskazaniu ze względu na zawartość związku platyny, wykorzystanie wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych lub brak rejestracji w ocenianym wskazaniu. Tym samym brak jest opcji aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54 i 55/2016 z dnia 4 lipca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 37/2016 z dnia 8 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii</p>	<p>Avastin (bevacizumabum) we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin (bevacizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909990010486, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że korzystniejszym instrumentem dzielenia ryzyka byłby instrument polegający na finansowaniu przez podmiot odpowiedzialny leczenia przez pierwsze 6 miesięcy.</p> <p>Rada zwraca uwagę na konieczność korekty programu lekowego, zgodnie przede wszystkim z opiniami ekspertów. Zdaniem Rady zasadne jest ponadto ograniczenie populacji chorych kwalifikowanych do programu do podgrupy z</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. po 16 ml, kod EAN: 5909990010493; Avastin, Bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. po 14 ml, kod EAN: 590999001048 w ramach programu lekowego „leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie bewacyzumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca przy skojarzeniu ze schematem cisplatyna+paklitaksel w porównaniu do samej chemioterapii. Należy mieć jednak na uwadze, że nie</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Medycznych i Taryfikacji		<p>pośrednim i wysokim ryzykiem wg. kryteriów Moore'a. Schemat dawkowania w ramach wnioskowanego programu lekowego powinien ograniczać stosowanie schematu paklitaksel + topotekan do pacjentów z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny, co ma silne uzasadnienie na podstawie wyników badania GOG-240 i Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zasadniczą podstawą opinii Rady jest badanie RCT GOG 240 z danymi poszerzonymi w stosunku do danych zamrożonych w grudniu 2012, choć nie spełniającymi w okresie po roku 2012 pełnych kryteriów wiarygodności z punktu widzenia sposobu ich udostępnienia. Wyniki tego badania dotyczącego szerszej populacji niż we wnioskowanym programie lekowym, w grupie pacjentek węższej, spełniającej kryteria włączenia do tego programu, wskazują na statystycznie znamiennej różnicę schematu terapeutycznego w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEV) w porównaniu z komparatorami, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia całkowitego (OS). Mediana czasu OS w ramieniu pacjentek leczonych terapią skojarzoną z BEV jest o 3,5 mies. większa w porównaniu z ramieniem chorych otrzymujących komparator (16,8 mies. vs 13,3 mies.). Ryzyko zgonu w grupie BEV jest znamiennej statystycznie mniejsze niż w grupie nie otrzymującej ocenianej technologii. Krzywe BEV i komparatora nie zbiegają się wskazując na przewagę ocenianej technologii także w dłuższym okresie obserwacji badania, przekraczającym 36 miesięcy. Zastosowanie terapii skojarzonej z BEV wiązało się również z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS). Opisane</p>	<p>osiągnięto różnicy w jakości życia dla ww. porównania. Ponadto wnioskowana technologia charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa i wysoką toksycznością. Dodatkowo dla porównania terapii skojarzonej z BEV i chemioterapii opartej o schemat topotekan+paklitaksel nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic (w zakresie analizy przeżycia całkowitego).</p> <p>Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat efektywności długookresowego stosowania bewacyzumabu ze względu na brak wiarygodnych badań wykraczających poza okres 30 miesięcy. Co ważne, dużą niepewnością obarczone jest także utrzymywanie się korzystnego wpływu dodania BEV do schematu chemioterapii na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji u pacjentów w okresie obserwacji dłuższym niż 2 lata.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo efektywne jedynie przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia analizy związane z przyjętymi wartościami użyteczności oraz koniecznością ekstrapolacji danych poza okres badania. Jednocześnie probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała na niepewność oszacowań związaną głównie z szacowaniem efektów zdrowotnych - prawdopodobieństwo, że technologia będzie kosztowo użyteczna wynosi 51-58% w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RSS), zaś przy jego braku praktycznie 0%.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>wyniki, szczególnie w zakresie OS, zarówno w części dostępnych rekomendacji, jak i w opiniach ekspertów, uznaje się za istotne klinicznie.</p> <p>W części dostępnych rekomendacji włączenie BEV do schematu chemioterapii traktowane jest jako rekomendacja 1 kategorii lub przynajmniej wskazuje się, że wnioskowana technologia może mieć zastosowanie w odniesieniu do populacji spełniającej kryteria włączenia do badania GOG 240.</p> <p>Wyniki badania GOG-240 nie wykazały natomiast istotnych statystycznie różnic w jakości życia między ramieniem CT + BEV a ramieniem CT. Jakość życia pacjentek w cytowanym badaniu oceniano za pomocą kwestionariusza FACT- Cx-TOI. Warto jednak podkreślić, że zgodnie z wynikami analizowanego badania GOG-240 odsetek pacjentek z objawami neurotoksycznymi wg skali FACT/GOG-Ntx w ramieniu CT + BEV był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu CT.</p> <p>Z punktu widzenia efektywności kosztowej na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że o ile terapia w skojarzeniu z BEV bez instrumentu podziału ryzyka byłaby nieefektywna kosztowo, to zaproponowany przez wnioskodawcę RSS sprawia, że terapia skojarzona z BEV w ramach proponowanego programu leczenia staje się kosztowo efektywna zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej - płatnika i pacjentek.</p>	<p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bewacyzumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego [...] w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe.</p> <p>Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. [...]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 254/2013 z dnia 9</p>	<p>Silgard, human papilomavirus vaccine, wskazaniu: szczepienie</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard (Human papilomavirus vaccine types 6, 11, 16, 18) we wskazaniu szczepienie dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Silgard, human papilomavirus vaccine, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 ampułkostrzykawka 0,5ml+2 igły, w szczepieniu dziewczynek w wieku lat 14 w</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>grudnia 2013 roku</p> <p>Rekomendacja nr 171/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>dziewczynek w wieku lat 14 w zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego</p>	<p>oraz rakowi szyjki macicy oraz w zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcinom kończystym) związanym przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej, do której należeć będą szczepionki przeciw HPV.</p> <p>Rada sugeruje 30% odpłatność ze strony pacjenta, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka dla tej odpłatności.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia tej właśnie dużej grupy dziewcząt jeszcze nie ma. W naszym kraju barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień jest ich wysoka cena. Z tego względu większość szczepień przeciwko HPV finansowana jest z funduszy samorządowych lub prywatnych.</p> <p>Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.</p>	<p>zapobieganiu zmianom przednowotworowym narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy) oraz raka szyjki macicy, oraz zapobieganiu brodawkom narządów płciowych (kłykcin kończystych), związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskowana technologia powinna być dostępna za 50% odpłatnością, i wskazane jest by podmiot odpowiedzialny utrzymał proponowany instrument podziału ryzyka także dla tego poziomu odpłatności.</p> <p>Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie wykazano w wielu badaniach klinicznych, ale odległych, kilkunastoletnich wyników pochodzących ze szczepienia wnioskowanej populacji jeszcze nie ma.</p> <p>Barierą hamującą upowszechnienie tego typu szczepień w Polsce jest ich wysoka cena. Dostępność do szczepień przeciwko HPV zwiększona jest poprzez możliwość finansowania ich z funduszy samorządowych.</p> <p>Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce koszt leku zaproponowany do refundacji jest zbyt wysoki.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 roku</p>	<p>Cervarix we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg zawiesina do wstrzykiwania, domięśniowa kod EAN 5909990064748 we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix 20 µg/20 µg- zawiesina do wstrzykiwań, domięśniowa ampułko- strzykawka (ze szkła), 0,5 ml- 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990064748, we wskazaniu: profilaktyka zmian przednowotworowych szyjki macicy oraz raka szyjki macicy związanych przyczynowo z określonymi</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 107/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat</p>	<p>dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej. Rada sugeruje 50% odpłatność ze strony pacjenta, [...]. <u>Uzasadnienie</u> Skuteczne zapobieganie zakażeniom HPV przez stosowanie szczepionek o odpowiednim serotypie zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych. W Polsce barierę upowszechniania szczepień należy upatrywać w wysokiej cenie produktu leczniczego. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV finansowanych jest z funduszy samorządowych. Uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, [...].</p>	<p>onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u dziewcząt w wieku 14 lat, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że skuteczność stosowania szczepionek o odpowiednim serotypie w zapobieganiu zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) została dowiedziona w wielu badaniach klinicznych. Obecnie większość szczepień przeciwko HPV jest ponadto finansowana tylko z funduszy jednostek samorządu terytorialnego, co sprawia, że dostęp do przedmiotowego świadczenia jest nierównomierny i ograniczony. Jednocześnie, uwzględniając całkowity budżet przeznaczony na szczepienia ochronne w Polsce, Prezes Agencji, w ślad za Radą, uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Prezes przychylił się do sugestii Rady, iż szczepionka powinna być dostępna za 50% odpłatnością.</p>

[...] fragmenty zażółcone

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cemiplimabu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 14.05.2024 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	-
SMC	-	-
AWMSG	-	-
NCPE	-	-
HAS 2023	Chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	Pozytywna opinia dotycząca refundacji wyłącznie u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, bez pembrolizumabu.
ZN	-	-
G-BA	-	-
IQWiG 2023	-	Dodatkowa korzyść nie została udowodniona z uwagi na niewłaściwy komparator w badaniu EMPOWER-Cervical 1. <b>Ogólnie korzystne działanie cemiplimabu przewyższa chemioterapię z zastosowaniem pemetreksedu, topotekanu, irynotekanu lub winorelbiny</b>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy oraz progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Australian Government Department of Health	-	-
PBS	-	-
PHARMAC	-	-
CADTH	-	-
SBU	-	-
FHI	-	-

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Cemiplimab (Libtayo®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy.

Aktualnie w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy (C53) refundowane są:

- bewacyzumab;
- bleomycyna;
- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- fluorouracyl;
- ifosfamid;
- irynotekan;
- paklitaksel;
- topotekan;
- winkrystyna;
- winorelbina.

Kryteria włączenia do terapii bewacyzumabem obejmują:



- przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii,
- niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozszewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego,
- czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO (Obwieszczenie MZ).

W ramach programu lekowego w leczeniu raka szyjki macicy refundowany jest pembrolizumab - program lekowy Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53) (B.159).

Kryteria włączenia do terapii pembrolizumabem obejmują m.in.:

- rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo - płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;
- przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii;
- potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$ , oznaczona zwalidowanym testem;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG (Obwieszczenie MZ).

Refundowane w leczeniu raka szyjki macicy technologie medyczne dostępne w chemioterapii oraz w programach lekowych przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7.2.

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane wskazanie dla cemiplimabu to leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku cemiplimab stanowi jeden z preferowanych schematów leczenia w II i kolejnych liniach terapii nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Pozostałe preferowane schematy leczenia to: pembrolizumab i tisotumab vedotin-tftv (NCCN 2024).

Tisotumab vedotin-tftv nie jest refundowany w Polsce, natomiast kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem nie uwzględniają pacjentek wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku inne zalecane schematy leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy obejmują chemioterapię:

- bewacyzumab,
- paklitaksel,
- paklitaksel związany z albuminą,
- docetaksel,
- fluorouracyl,
- gemcytabina,
- pemetreksed,
- topotekan,
- winorelbina,
- irynotekan (NCCN 2024).

Spośród powyższych w Polsce refundowane są:

- bewacyzumab,

- paklitaksel,
- fluorouracyl,
- topotekan,
- winorelbina,
- irynotekan (Obwieszczenie MZ).

Wskazania refundacyjne dla docetakselu, gemcytabiny i pemetreksedu nie obejmują leczenia raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

W związku z brakiem refundacji przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny, **jako komparator dla cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu przyjęto koszyk terapii (chemioterapię).**

Skład koszyka terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce ustalono w oparciu o badanie ankietowe (BIA Libtayo). Badanie ankietowe zostało przeprowadzone na przełomie kwietnia i maja 2024 r. wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentek chorych na raka szyjki macicy (afiliacje ekspertów zebrano w osobnym dokumencie). Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego w Polsce w populacji dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny stosowane są obecnie:

- topotekan [REDACTED]
- irynotekan [REDACTED]
- ponownie platyna z paklitakselem [REDACTED]
- paklitaksel, jeśli nie był stosowany w I linii [REDACTED]
- winorelbina [REDACTED]
- gemcytabina [REDACTED]
- udział w badaniach klinicznych [REDACTED]
- pemetreksed [REDACTED]

W Polsce stosowane są zbliżone terapie do stosowanych w badaniu klinicznym EMPOWER-Cervical 1, które stanowi źródło danych klinicznych dla cemiplimabu, co potwierdzają opinie większości ekspertów klinicznych.<sup>1</sup>

W zaadoptowanym do warunków polskich modelu uwzględniono koszt koszyka terapii stosowanych w Polsce w docelowej populacji.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2024), opcji terapeutycznych leczenia raka szyjki macicy, u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny **jako komparator dla cemiplimabu przyjęto koszyk terapii, który w warunkach Polskich obejmuje: topotekan,**

---

<sup>1</sup> w badaniu ankietowym zapytano, czy można przyjąć, że struktura koszyka terapii z badania klinicznego przybliży strukturę terapii stosowanych aktualnie w Polsce.



irynotekan, ponownie platynę z paklitakselem, paklitaksel, winorelbinę, gemcytabinę i udział w badaniach klinicznych.

Charakterystykę poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny przedstawiono poniżej.

### 4.1.1 Topotekan

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące topotekanu. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Topotecanum Accord® (ChPL Topotecanum Accord).

#### 4.1.1.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna,
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca [SCLC], u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie.

Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia.

#### 4.1.1.2 Dawkowanie

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ , zaś stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

##### Rak szyjki macicy

##### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu to 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 kursów lub do wystąpienia progresji choroby.

##### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do czasu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeśli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podawanie dodatkowych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo

zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą 7 dni lub dłużej lub ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, dawkę należy zmniejszyć o 20% do 0,60 mg/m<sup>2</sup> na dobę w kolejnych kursach leczenia (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m<sup>2</sup> na dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek spada poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

Szczegółowy opis dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Topotecanum Accord).

#### **4.1.1.3 Sposób podawania**

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii.

Topotekan należy rozcieńczyć przed użyciem.

#### **4.1.1.4 Mechanizm działania**

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I - enzymu biorącego udział w replikacji DNA przez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

#### **4.1.1.5 Przeciwwskazania**

- ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $< 1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek krwi  $100 \times 10^9/l$ .

#### **4.1.1.6 Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki przedawkowania u pacjentów leczonych topotekaniem podawanym dożylnie (dawki do 10 razy większe od dawek zalecanych) oraz doustnie (dawki do 5 razy większe od dawki zalecanej). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obserwowane po przedawkowaniu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem topotekanu. Podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Dodatkowo, w przypadku przedawkowania topotekanu podawanego dożylnie obserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu.

Dalsze postępowanie powinno być uzależnione od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami krajowego centrum leczenia zatruc, jeśli takowe istnieją.

#### 4.1.1.7 Działania niepożądane

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie zauważono objawów kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna u pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną. Działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o leku, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii przedstawiono poniżej.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii.

Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia
Często	posocznica <sup>2</sup>
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	
Bardzo często	gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Często	pancytopenia
Częstość nieznaną	ciężkie krwawienia (związane z małopłytkowością)



Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka
Rzadko	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	jadłowstręt (który może być ciężki)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), zaparcie, bóle brzucha <sup>2</sup> i zapalenie błon śluzowych
Częstość nieznana	perforacja przewodu pokarmowego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	łysienie
Często	świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	gorączka, osłabienie, zmęczenie
Często	złe samopoczucie
Bardzo rzadko	wynaczynienie <sup>3</sup>
Częstość nieznana	zapalenie błony śluzowej
<sup>1</sup> U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy <sup>2</sup> Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu <sup>3</sup> Wynaczynienie miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.	

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Topotecanum Accord).

## 4.1.2 Irynotekan

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące irynotekanu. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Irinotecan Accord® (ChPL Irinotecan Accord).

### 4.1.2.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

Irinotecan Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których ustalony schemat terapeutyczny z 5-fluorouracylem zakończył się niepowodzeniem.

Irinotecan Accord w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, wykazującym ekspresję receptorów czynnika wzrostu nabłonka (EGFR) i bez mutacji genu RAS, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z użyciem irynotekanu.

Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Irinotecan Accord w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem (lub bez niego) jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

Irynotekan, pomimo braku wskazania w ChPL, jest refundowany w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

#### **4.1.2.2 Dawkowanie**

##### Monoterapia (u wcześniej leczonych pacjentów)

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 350 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w infuzji dożylniej, trwającej od 30 do 90 minut, co trzy tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

##### Leczenie skojarzone (u wcześniej nieleczonych pacjentów)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie dawkowania.

- Irinotecan Accord z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 180 mg/m<sup>2</sup>pc., podawana co 2 tygodnie w infuzji dożylniej, trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje na temat dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych dla tego produktu.

Zwykle podaje się taką samą dawkę irynotekanu, jaka była stosowana w ostatnich cyklach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem irynotekanu. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego produktu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania kapecytabiny w skojarzeniu z irynotekanem można znaleźć w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

##### Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Irinotecan Accord należy kontynuować do momentu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Szczegółowy opis modyfikacji dawkowania oraz dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Irinotecan Accord).

#### 4.1.2.3 Sposób podawania

Roztwór irynotekanu należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

#### 4.1.2.4 Mechanizm działania

Irynotekan to półsyntetyczna pochodna kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, którego mechanizm działania polega na swoistym hamowaniu topoizomerazy DNA typu I. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38, związku, który wykazuje większą aktywność niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy typu I i większą cytotoksyczność niż irynotekan w stosunku do kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy DNA typu I przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowego DNA, co blokuje widelki replikacyjne DNA i odpowiada za cytotoksyczność leku. Działanie cytotoksyczne wykazuje zależność od czasu i swoistość w stosunku do fazy S.

W warunkach *in vitro* irynotekan i SN-38 nie są w istotny sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Irynotekan wykazuje również szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* w stosunku do mysich modeli nowotworowych (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-l, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan wykazuje również aktywność w stosunku do nowotworów, w których zachodzi ekspresja glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i dokсорubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy

#### 4.1.2.5 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Stężenie bilirubiny > 3 razy górna granicy normy.
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego.
- Żywe, atenuowane szczepionki.



Informacje na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących tych produktów leczniczych.

#### **4.1.2.6 Przedawkowanie**

##### Objawy

Opisywano przypadki przedawkowania po podaniu dawek około dwukrotnie większych od zalecanej dawki leczniczej, co może prowadzić do zgonu. Najistotniejszymi ze zgłaszanych działań niepożądanych były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

##### Leczenie

Nie jest znana odtrutka na Irinotecan Accord. Należy wdrożyć intensywne leczenie objawowe zapobiegające odwodnieniu spowodowanemu biegunką oraz leczenie powikłań związanych z zakażeniami.

#### **4.1.2.7 Działania niepożądane**

##### Badania kliniczne

Dane dotyczące działań niepożądanych zostały zebrane podczas badań nad rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Częstość występowania została przedstawiona poniżej. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Najczęstszymi ( $\geq 1/10$ ), ograniczającymi dawkowanie działaniami niepożądanymi irynotekanu są: opóźniona biegunka (występuje ponad 24 godziny po podaniu) i zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie wykazywała kumulacji. Mediana liczby dni do najmniejszej wartości liczby neutrofili wynosiła 8 dni, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

Bardzo często obserwowano występowanie ostrego zespołu cholinergicznego. Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, nasilone pocenie, zwężenie źrenic oraz nasilone wydzielanie śliny, występujące podczas infuzji irynotekanu lub w okresie pierwszych 24 godzin po zakończeniu wlewu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny.

##### Monoterapia

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekanu w zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) oraz częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem w monoterapii (350 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układ nerwowy	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT i AspAT) Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących tygodniowego schematu irinotecanu

W badaniach klinicznych irynotekanu zgłaszano następujące dodatkowe działania nieporządane związane z przyjmowaniem leku: ból, posocznica, zaburzenia odrzywania, zakażenie drożdżakowe przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, zaburzenia chodu, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, uderzenia gorąca, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wynaczynienie i zespół rozpadu guza, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dusznicza bolesna, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia naczyń obwodowych, zaburzenia naczyniowe) oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnicza, udar mózgu, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, głębokie zakrzepowe zapalenie żył, zator kończyn dolnych, zator płucny, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica i nagły zgon).

#### Nadzór po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego o udokumentowanej etiologii bakteryjnej ( <i>Clostridium difficile</i> ) Posocznica Zakażenia grzybicze * Zakażenia wirusowe†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość z przeciwciałami przeciw płytkowymi
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów) Hipowolemia
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia mowy zazwyczaj przemijające, w niektórych przypadkach zdarzenie to przypisano zespołowi cholinergicznemu obserwowanemu podczas infuzji irynotekanu lub krótko po nim Parestazje Mimowolne skrócze mięśni
Zaburzenia serca	Nadciśnienie (podczas wlewu lub po zakończeniu) Niewydolność układu krążenia†
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze†
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekiem w płucach; zgłaszano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4). Duszność Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Niedrożność jelit Niedrożność jelit: zgłaszano również przypadki niedrożności jelit bez poprzedzającego zapalenia jelita grubego Rozszerzenie okrężnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie jelita grubego; w niektórych przypadkach zapalenie jelita grubego było powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub infekcją. Zapalenie kątnicze Niedokrwienne zapalenie jelita grubego Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Objawowe lub bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych Perforacja jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Stłuszczeniowe zapalenie wątroby Stłuszczenie wątroby



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek u pacjentów z zakażeniem i (lub) zmniejszoną objętością w wyniku ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej† Niewydolność nerek‡
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność amylazy Zwiększona lipaza Hipokaliemia Hiponatremia związana głównie z biegunką i wymiotami Zwiększona aktywność aminotransferaz (tj. AspAT i ALT) przy braku postępujących przerzutów do wątroby zgłaszano bardzo rzadko

\* np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa

† np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego

‡Rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolność krążeniową zaobserwowano u pacjentów, u których wystąpiły przypadki odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami, lub posocznicą.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Irinotecan Accord).

### 4.1.3 Cisplatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cisplatin-Ebwe® (ChPL Cisplatin-Ebwe).

#### 4.1.3.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

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

#### 4.1.3.2 Dawkowanie

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3 do 4 tygodni.

Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

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

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

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylną podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

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

#### **4.1.3.3 Sposób podawania**

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej.

#### **4.1.3.4 Mechanizm działania**

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

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

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

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyiny.

#### 4.1.3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.

Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.

Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.

Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie

#### 4.1.3.6 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m<sup>2</sup> pc.), może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

#### 4.1.3.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.



Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 17. Tabela działań niepożądanych (wg MedDRA) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <sup>1</sup>	
Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	Ostra białaczka <sup>2</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze).
Rzadko	Immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Częstość	Działanie niepożądane
Bardzo często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hipomagnezemia
Rzadko	Hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia <sup>3</sup> , hipofosfatemia, , hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
<b>Zaburzenia układu nerwowego<sup>4</sup></b>	
Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii) <sup>5</sup>
Częstość nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
<b>Zaburzenia oka<sup>6</sup></b>	
Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
<b>Zaburzenia ucha i błędnika<sup>7</sup></b>	
Niezbyt często	Ototoksyczność
Częstość nieznana	Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze <sup>8</sup>
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	Zaburzenia serca
<b>Zaburzenia naczyniowe<sup>9</sup></b>	
Często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka <sup>10</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Częstość nieznana	Zatorowość płucna



Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <sup>11</sup>	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Astenia, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

1 U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów (<1,5 x 10<sup>9</sup>/l u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni (<50 x 10<sup>9</sup>/l u <10% pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia.

2 Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta.

3 Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów.

4 Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia).

5 Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.

6. Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.

7 Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków



o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.

8 Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego może wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii.

9 Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były związane z chemioterapią zawierającą cisplatynę.

10 Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. i 4. Godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu.

11 Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej (20 - < 50 mg/m<sup>2</sup>). Podanie pojedynczej dużej dawki (50-120 mg/m<sup>2</sup>) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny 50 mg/m<sup>2</sup>. Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynnikiem sprzyjającymi nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

#### 4.1.4 Paklitaksel

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Paclitaxel Kabi® (ChPL Paclitaxel Kabi).

##### 4.1.4.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

Rak jajnika: w leczeniu pierwszego rzutu, paklitaksel jest wskazany w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm) po wcześniejszej laparotomii.

W leczeniu drugiego rzutu, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, w przypadkach, w których leczenie standardowe oparte na schematach zawierających platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: paklitaksel jest wskazany w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów po standardowej terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem powinno być rozpatrywane jako alternatywa do przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany w początkowym leczeniu miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych postaci raka piersi albo w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można stosować antracyklinę, albo w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2* - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+, oznaczanym w badaniu immunohistochemicznym i u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.

W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: paklitaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): paklitaksel jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposi'ego związanym z AIDS, u których wstępna terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna.

Wskazanie to poparte jest ograniczonymi danymi na temat skuteczności.

Paklitaksel, pomimo braku wskazania w ChPL, jest refundowany w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

#### 4.1.4.2 Dawkowanie

Przed podaniem paklitakselu, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H<sub>2</sub>

Leczenie pierwszego rzutu raka jajnika: chociaż inne schematy dawkowania są w trakcie badań, zaleca się podawanie skojarzonego leczenia paklitakselu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania infuzji dożylniej zaleca się dwa sposoby dawkowania paklitakselu: paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawany dożylnie przez 3 godziny, z następującym po nim podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej z następującym po nim podaniem cisplatyny 75 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w ciągu trzech godzin z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami leczenia.

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami podczas 4 cykli leczenia, po terapii AC.

Leczenie pierwszego rzutu raka piersi: jeśli paklitaksel jest stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.) powinien być stosowany 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 3 godzin, z 3-tygodniowymi przerwami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanego dożylnie w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia (patrz punkt 5.1). Paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem może być podany w infuzji następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub bezpośrednio po kolejnej dawce trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Leczenie drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. Podawana w ciągu 3 godzin z 3-tygodniowymi przerwami między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanych postaci niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w ciągu 3 godzin, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., z 3-tygodniowymi przerwami między cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego związanego z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS): zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w 3-godzinnej infuzji dożylniej co 2 tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Paklitakselu nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego) i liczba płytek krwi nie osiągnie wartości  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 500/\text{mm}^3$  utrzymująca się przez 7 dni lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, należy w kolejnych cyklach leczenia zmniejszyć dawkę produktu leczniczego o 20% (25% dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Szczegółowy opis dawkowania, w tym w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Paclitaxel Kabi).

#### **4.1.4.3 Sposób podawania**

Paklitaxel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji musi zostać rozcieńczony przed użyciem i powinien być podawany tylko dożylnie.

Paklitaxel powinien być podawany przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów  $\leq 0,22\ \mu\text{m}$ .

#### **4.1.4.4 Mechanizm działania**

Paklitaxel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaxel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

#### **4.1.4.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na paklitaxel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza makroglicerol rycynooleinian (polioksoetylowany olej rycynowy).

Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u pacjentów z początkową liczbą neutrofilów  $< 1500/\text{mm}^3$  ( $< 1000/\text{mm}^3$  dla pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Paklitaxel jest przeciwwskazany również u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego, u których występują równocześnie ciężkie, niepoddające się leczeniu zakażenia.

Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.



#### 4.1.4.6 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania paklitakselu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować. Leczenie należy skierować na główne przewidywane objawy działania toksycznego, tzn. zahamowanie czynności szpiku kostnego, neurotoksyczność obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

##### *Dzieci i młodzież*

Przedawkowaniu u dzieci i młodzieży może towarzyszyć ostra toksyczność spowodowana obecnością etanolu.

#### 4.1.4.7 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, częstość i nasilenie działań niepożądanych opisanych poniżej dotyczy 812 pacjentów z badań klinicznych, z guzami litymi, leczonymi paklitakselem w monoterapii. W związku z tym, że populacja osób z mięśniakiem Kaposi'ego jest bardzo szczególna, specjalny punkt przygotowany w oparciu o dane z badań klinicznych, obejmujących 107 pacjentów, znajduje się na końcu tego punktu.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zbliżone u pacjentów poddanych leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc z zastosowaniem paklitakselu. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było zależne od wieku.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u 2 pacjentów (<1%). Reakcje nadwrażliwości o łagodnym charakterze wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje tego typu, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypkę, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitakselem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należało zahamowanie czynności szpiku kostnego. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm<sup>3</sup>) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem epizodów gorączki. Jedynie u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni.

Małopłytkowość odnotowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów, co najmniej raz w czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości <50 000/mm<sup>3</sup>. Niedokrwistość obserwowano u 64 % pacjentów, jednak miała ona ciężki przebieg (stężenie hemoglobiny <5 mmol/l) tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny.

Neurotoksyczność, głównie w postaci neuropatii obwodowej, występuje, jak się wydaje, częściej i ma cięższy przebieg po zastosowaniu dawki 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej w 3-godzinnej infuzji (w 85% działania neurotoksyczne, a w 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej w 24 godzinnej infuzji (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel podawano w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, po czym cisplatynę, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym cyklu leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę

zwiększania ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach leczenie paklitakselem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Występujące neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

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

Reakcje w miejscu podania występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do wystąpienia miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, sporadycznie, wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej. Zgłaszano przypadki oddzielenia się skóry martwiczej i (lub) złuszczenia się skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Mogą występować zmiany barwy skóry. Sporadycznie w miejscu poprzedniego podania paklitakselu z wynaczynieniem, następowały nawroty skórnych objawów miejscowych po podaniu kolejnych dawek produktu leczniczego w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej.

W niektórych przypadkach, reakcja w miejscu podania wystąpiła w trakcie długotrwałego podania dożylnego lub wystąpiła po tygodniu do 10 dni.

Łysienie. Łysienie, o nagłym początku, notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów w zakresie  $\geq 50\%$ .

Notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

W tabeli poniżej podano częstość występowania działań niepożądanych, które występowały u pacjentów z przerzutami (812 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych), po podaniu paklitakselu stosowanego w monoterapii, podawanego w 3-godzinnej infuzji oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 18. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania paklitakselu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często: zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zgłoszono przypadki kończące się zgonem. Niezbyt często: wstrząs septyczny. Rzadko*: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc.



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie.</p> <p>Rzadko*: gorączka neutropeniczna.</p> <p>Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny.</p> <p>Nieznana*: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca i wysypka).</p> <p>Niezbyt często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, obfite pocenie się i nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Rzadko*: reakcje anafilaktyczne.</p> <p>Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny.</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Bardzo rzadko*: jadłowstręt.</p> <p>Nieznana*: zespół lizy guza.</p>
Zaburzenia psychiczne	<p>Bardzo rzadko*: splątanie</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Bardzo często: neurotoksyczność (głównie: neuropatia obwodowa#).</p> <p>Rzadko*: neuropatia ruchowa (osłabienie w części dystalnej kończyn).</p> <p>Bardzo rzadko*: napady drgawek typu grand mal, neuropatia autonomiczna (prowadząca do niedrożności porażennej jelit i hipotonii ortostatycznej), encefalopatia, napady drgawkowe, zawroty głowy, ataksja, ból głowy.</p>
Zaburzenia oka	<p>Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami produktu leczniczego większymi niż zalecane.</p> <p>Nieznana*: obrzęk płamki żółtej, fotopsja, męty ciała szklistego.</p>
Zaburzenia ucha i błędnika	<p>Bardzo rzadko*: utrata słuchu, ototoksyczność, szумы uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.</p>
Zaburzenia serca	<p>Często: bradykardia.</p> <p>Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym serca.</p> <p>Rzadko: niewydolność serca.</p> <p>Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa.</p>
Zaburzenia naczyniowe	<p>Bardzo często: niedociśnienie tętnicze.</p> <p>Niezbyt często: zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył.</p> <p>Bardzo rzadko*: wstrząs.</p> <p>Nieznana*: zapalenie żył.</p>



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko*: niewydolność oddechowa, zator płucny, zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, duszność, naciek opłucnej. Bardzo rzadko*: kaszel.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych. Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki. Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis), wodobrzusze, zapalenie przetyku, zaparcie.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu przypadkach zgłoszono przypadki zgonu).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: łysienie. Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry. Rzadko*: świąd, wysypka, rumień. Bardzo rzadko*: zespół Stevensa Johnsona, martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokci od łożyska (pacjenci w trakcie leczenia powinni stosować przeciwsłoneczny krem ochronny do rąk oraz stóp). Nieznana*: sklerodermia, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: ból stawów i mięśni. Nieznana*: toczeń rumieniowaty układowy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry). Rzadko*: gorączka, odwodnienie, osłabienie, obrzęki i złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i fosfatazy zasadowej. Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny. Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny.

\*Zgodnie ze zgłoszeniami podczas obserwacji po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu.

# Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem

U pacjentek z rakiem piersi otrzymujących paklitaksel jako leczenie uzupełniające po podaniu AC (antracyklina z cyklofosfamidem), w porównaniu do pacjentek leczonych tylko AC, częściej występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Niemniej jednak, częstość występowania tych działań niepożądanych jest podobna, jak w przypadku stosowania paklitakselu w monoterapii, tak jak przedstawiono powyżej.

### Leczenie skojarzone

Poniższe dane dotyczą dwóch dużych badań klinicznych, podczas których stosowano paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem jajnika (paklitaksel + cisplatyna: ponad 1050 pacjentek), dwóch badań III fazy, podczas których stosowano leczenie pierwszego rzutu w przypadkach raka piersi z przerzutami: w tym w jednym z badań stosowano paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną (paklitaksel + doksorubicyna: 267 pacjentek), w drugim badaniu - paklitaksel w skojarzeniu z trastuzumabem (zaplanowana analiza w podgrupach, paklitaksel + trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u pacjentów z zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuc (paklitaksel + cisplatyna: ponad 360 pacjentów).

W przypadku zastosowania paklitakselu w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, podawanego w 3-godzinnej infuzji, działania neurotoksyczne, bóle mięśni i (lub) stawów oraz reakcje uczuleniowe notowano częściej u pacjentek otrzymujących paklitaksel z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Zahamowanie czynności szpiku kostnego występowało, jak się wydaje, rzadziej i miało łagodniejszy przebieg w przypadku stosowania paklitakselu w 3-godzinnej infuzji z następującym po tym podaniem cisplatyny, niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem i cisplatyną.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, którym podawano paklitaksel (220 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 3-godzinnej infuzji dożylniej 24 godziny po podaniu doksorubicyny (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), w porównaniu do standardowego leczenia w schemacie FAC (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> pc., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc., cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> pc.), następujące działania niepożądane występowały częściej i miały cięższy przebieg: neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) mięśni, osłabienie, gorączka i biegunka. Nudności i wymioty występowały rzadziej, a ich przebieg był łagodniejszy po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitakselem (220 mg/m<sup>2</sup> pc.) i doksorubicyną (50 mg/m<sup>2</sup> pc.), w porównaniu do standardowego schematu FAC. Zastosowanie kortykosteroidów w premedykacji mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia nudności i wymiotów w ramieniu otrzymującym leczenie skojarzone paklitakselem i doksorubicyną.

Następujące działania niepożądane (niezależnie od związku obserwowanych objawów z paklitakselem lub trastuzumabem) odnotowano częściej w trakcie leczenia pierwszego rzutu raka piersi z przerzutami, z zastosowaniem 3-godzinnej infuzji paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem, niż w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% wobec 1%), zakażenie (46% wobec 27%), dreszcze (42% wobec 4%), gorączka (47% wobec 23%), kaszel (42% wobec 22%), wysypka (39% wobec 18%), bóle stawów (37% wobec 21%), tachykardia (12% wobec 4%), biegunka (45% wobec 30%), wzmożone napięcie (11% wobec 3%), krwawienia z nosa (18% wobec 4%), trądzik (11% wobec 3%), opryszczka (12% wobec 3%), przypadkowe urazy (13% wobec 3%), bezsenność (25% wobec 13%), katar (22% wobec 5%), stan zapalny zatok (21% wobec 7%), reakcja w miejscu podania (7% wobec 1%).

Część różnic częstości występowania może wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania cykli leczenia skojarzonego paklitakselem i trastuzumabem w porównaniu do czasu podawania paklitakselu w monoterapii. Ciężkie zdarzenia zgłaszano z podobną częstością

zarówno w przypadku skojarzonego podawania paklitakselu z trastuzumabem, jak i podczas podawania paklitakselu w monoterapii.

Jeśli doksorubicynę podawano w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, u 15% pacjentek obserwowano zaburzenia kurczliwości serca ( $\geq 20\%$  zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory), w porównaniu do standardowego schematu FAC, kiedy częstość występowania tego zaburzenia wynosiła 10%. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u  $< 1\%$  pacjentów otrzymujących paklitaksel i doksorubicynę, jak i standardowy schemat FAC. Podawanie paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów, których wcześniej leczono antracyklinami, powodowało zwiększenie częstości oraz stopnia nasilenia niewydolności serca w porównaniu do pacjentów leczonych paklitakselem w monoterapii (ang. *New York Heart Association* - NYHA klasa I/II - 10% wobec 0%; NYHA klasa III/IV 2% wobec 1%). Rzadko opisywano zgony. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem rzadkich zgonów, uzyskiwano odpowiedź na właściwe leczenie.

Popromienne zapalenie płuc opisywano u pacjentów otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z napromienianiem.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Paclitaxel Kabi).

## 4.1.5 Winorelbina

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące winorelbiny. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Vinorelbine Accord® (ChPL Vinorelbine Accord).

### 4.1.5.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:

- w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane,
- niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).

Winorelbina, pomimo braku wskazania w ChPL, jest refundowana w Polsce w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

### 4.1.5.2 Dawkowanie

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc

Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25- 30 mg/m<sup>2</sup> pc., raz na tydzień. W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 - 30 mg/m<sup>2</sup> pc.) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

#### Rak piersi z przerzutami

Zazwyczaj stosowana dawka to 25- 30 mg/m<sup>2</sup> pc., raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m<sup>2</sup> pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.



Szczegółowy opis modyfikacji dawkowania oraz dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Vinorelbine Accord).

#### 4.1.5.3 Sposób podawania

Wyłącznie do podawania dożylnego z zastosowaniem aparatury do infuzji, po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podanie dooponowe jest przeciwwskazane.

Winorelbina może być podawana w powolnym bolusie (6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20 - 50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w postaci krótkiego wlewu (20- 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%). Po podaniu, żyła musi zawsze zostać przepłukana 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

#### 4.1.5.4 Mechanizm działania

Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

#### 4.1.5.5 Przeciwwskazania

- Podanie dooponowe jest przeciwwskazane
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $1500/\text{mm}^3$  lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni.
- Liczba płytek krwi poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$ .
- Karmienie piersią.
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.
- W połączeniu ze szczepionką przeciw żółtej febrze.

#### 4.1.5.6 Przedawkowanie

##### Objawy

Przedawkowanie produktu Vinorelbine Accord może powodować hipoplazję szpiku kostnego, której czasem towarzyszy zakażenie, gorączka i porażenna niedrożność jelit.

##### Postępowanie

Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące w połączeniu z przetoczeniem krwi i podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, zgodnie z kryterium lekarza.

#### Antidotum

Nie jest znane antidotum dla przedawkowania produktu Vinorelbine Accord.

### **4.1.5.7 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż sporadycznie, wymieniono poniżej i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania. Częstość definiowana jest w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), według konwencji MedDRA dotyczącej częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu są: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, toksyczność względem przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żył.

Na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dodano inne działania niepożądane, zgodnie z klasyfikacją MedDRA (częstość nieznana).

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych:

Działania podano zgodnie z klasyfikacją WHO (stopień 1=G1; stopień 2=G2; stopień 3=G3; stopień 4=G4; stopień 1-4=G1-4; stopień 1-2=G1-2; stopień 3-4=G3-4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy, itp.), łagodne lub umiarkowane, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Niezbyt często: Ciężka posocznica z niewydolnością narządów wewnętrznych, posocznica.

Bardzo rzadko: Powikłana posocznica, niekiedy prowadząca do śmierci.

Częstość nieznana: Posocznica neutropeniczna, zakażenie w przebiegu neutropenii G3-4.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące głównie do neutropenii (G3: 24,3%; G4: 27,8%), ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie. Niedokrwistość (G3-4: 7,4%).

Często: Trombocytopenia (G3-4: 2,5%), rzadko ciężka.

Częstość nieznana: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia G1-4.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, np. anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcje anafilaktoidalne.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Częstość nieznana: Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: Ciężka hiponatremia.

Częstość nieznana: Jadłowstręt.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Zaburzenia neurologiczne (G 3-4: 2,7%), w tym utrata głębokich odruchów ścięgnistych. Osłabienie kończyn dolnych zgłaszano w przypadku długotrwałej chemioterapii.

Niezbyt często: Ciężkie parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi występują rzadko.

Te działania niepożądane są zazwyczaj przemijające.

Częstość nieznana: Ból głowy, zawroty głowy, ataksja, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Choroba niedokrwienności serca (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego czasem prowadzący do śmierci).

Bardzo rzadko: Tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca.

Częstość nieznana: niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie i uczucie zimna w kończynach.

Rzadko: Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Podobnie jak w przypadku innych alkaloidów barwinka, podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord może wystąpić duszność i skurcz oskrzeli.

Rzadko: Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, czasem prowadzącej do śmierci

Częstość nieznana: Kaszel G1-2, zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami prowadzący do śmierci, zatorowość płucna.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: Zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% podczas monoterapii produktem Vinorelbine Accord); nudności i wymioty (G3-4: 2,2%); leki przeciwwymiotne mogą zmniejszyć ich występowanie. Głównym objawem są zaparcia (G 3-4: 2,7%), które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność jelit podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord w monoterapii oraz (G3-4: 4,1%) w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Często: Biegunka, zazwyczaj łagodna do umiarkowanej.

Rzadko: Porażenna niedrożność jelit - leczenie można wznowić po przywróceniu prawidłowej motoryki jelit. Zgłaszano zapalenie trzustki.



Częstość nieznana: Krwawienie z przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo często: Zgłaszano przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby (G 1-2) bez objawów klinicznych (AspAT u 27,6% i ALAT u 29,3%).

Częstość nieznana: Zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: Może wystąpić wysypka, zazwyczaj łagodna (G3-4: 4,1%, w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord jako jedyne chemioterapeutyki).

Rzadko: Podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord zgłaszano uogólnione reakcje skórne.

Częstość nieznana: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, przebarwienia skóry (serpentina hiperpigmentacja nadżylna).

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: Ból stawów, w tym ból szczęki; ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: Stany w miejscu podania mogą obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żył (G 3-4: 3,7% podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord jako jedyne chemioterapeutyki).

Często: U pacjentów leczonych produktem Vinorelbine Accord zgłaszano występowanie osłabienia, zmęczenia, gorączki, bólu o różnym umiejscowieniu, w tym bólu w klatce piersiowej i bólu w obrębie guza.

Rzadko: Rzadko obserwowano miejscową martwicę. Prawidłowe ułożenie igły dożylniej lub cewnika i wstrzyknięcie w bolusie, a następnie przepłukanie żyły, może ograniczyć te działania.

Częstość nieznana: Dreszcze G1-2

Badania:

Częstość nieznana: Utrata masy ciała.

## 4.1.6 Gemcytabina

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Gemsol® (ChPL Gemsol).

### 4.1.6.1 Zarejestrowane wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

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

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

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

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadiuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.

#### **4.1.6.2 Dawkowanie**

##### Rak pęcherza moczowego

###### *Terapia skojarzona*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się w 1. dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### Rak trzustki

###### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 kolejne tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

##### Niedrobnokomórkowy rak płuca

###### *Monoterapia*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Dawkę tę należy powtarzać raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawki w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

###### *Leczenie skojarzone*

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie

dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatyna w dawkach od 75 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana jest raz na 3 tygodnie.

#### Rak piersi

##### *Leczenie skojarzone*

W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zaleca się podanie paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> pc.) w około 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m<sup>2</sup> pc.) w 30-minutowej infuzji. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem bezwzględna liczba granulocytów u pacjenta powinna wynosić co najmniej 1500 x 10<sup>6</sup>/l.

#### Rak jajnika

##### *Leczenie skojarzone*

Zalecana dawka gemcytabiny stosowanej w skojarzeniu z karboplatiną wynosi 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana w 30-minutowej infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pierwszego dnia cyklu, po zakończeniu wlewu gemcytabiny należy podawać karboplatinę aż do uzyskania docelowej wartości pola pod krzywą (AUC) równej 4,0 mg/ml · min. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjentkę można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Szczegółowy opis modyfikacji dawkowania oraz dawkowania w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL (ChPL Gemsol).

### **4.1.6.3 Sposób podawania**

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol musi zostać rozcieńczony przed podaniem. Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły, aby zapobiec uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.

### **4.1.6.4 Mechanizm działania**

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dFdCDP i dFdCTP). Pierwszy (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydomowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia).



Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza.

#### 4.1.6.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią.

#### 4.1.6.6 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak 5700 mg/m<sup>2</sup> pc. były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie podtrzymujące.

#### 4.1.6.7 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększona aktywność aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej u około 60% pacjentów; białkomocz i krwimocz u około 50% pacjentów; duszność u 10 do 40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczne wysypki skórne występują u około 25% pacjentów i u 10% pacjentów ze świądem.

Na częstość i nasilenie działań niepożądanych ma wpływ dawka, szybkość infuzji i odstępy czasu między dawkami. Reakcjami niepożądanymi, które ograniczają wielkość dawki, są zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów i granulocytów.

##### Dane z badań klinicznych

Częstość działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane dotyczące działań niepożądanych i ich częstości przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 19. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych gemcytabiną.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często ▫ zakażenia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
	Częstość nieznana <input type="checkbox"/> posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często <input type="checkbox"/> leukopenia (neutropenia 3. stopnia u 19,3%; 4. stopnia u 6%). Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle lekkie do umiarkowanego i dotyczy przeważnie granulocytów <input type="checkbox"/> małopłytkowość <input type="checkbox"/> niedokrwistość Często <input type="checkbox"/> gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko <input type="checkbox"/> trombocytoza <input type="checkbox"/> mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko <input type="checkbox"/> reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często <input type="checkbox"/> jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często <input type="checkbox"/> ból głowy <input type="checkbox"/> bezsenność <input type="checkbox"/> senność Niezbyt często <input type="checkbox"/> udar naczyniowy mózgu Bardzo rzadko <input type="checkbox"/> zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	Niezbyt często <input type="checkbox"/> zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) <input type="checkbox"/> niewydolność serca Rzadko <input type="checkbox"/> zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko <input type="checkbox"/> niedociśnienie tętnicze <input type="checkbox"/> kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel Bardzo rzadko <input type="checkbox"/> zespół przesiąkania włóściczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często <input type="checkbox"/> duszność, zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia Często <input type="checkbox"/> kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zapalenie błony śluzowej nosa</li> <li>Niezbyt często</li> <li>▫ śródmiąższowe zapalenie płuc</li> <li>▫ skurcz oskrzeli - zazwyczaj lekki i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego</li> <li>Rzadko</li> <li>▫ obrzęk płuc</li> <li>▫ zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często</li> <li>▫ wymioty</li> <li>▫ nudności</li> <li>Często</li> <li>▫ biegunka</li> <li>▫ zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej,</li> <li>▫ zaparcie</li> <li>Bardzo rzadko</li> <li>▫ niedokrwienne zapalenie okrężnicy</li> </ul>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często</li> <li>▫ zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej</li> <li>Często</li> <li>▫ zwiększone stężenie bilirubiny</li> <li>Niezbyt często</li> <li>▫ ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon</li> <li>Rzadko</li> <li>▫ zwiększona aktywność <math>\gamma</math>-glutamylotransferazy (GGT)</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo często</li> <li>▫ alergiczna wysypka skórna, często ze świądem</li> <li>▫ łysienie</li> <li>Często</li> <li>▫ świąd</li> <li>▫ pocenie się</li> <li>Rzadko</li> <li>▫ ciężkie reakcje skórne, w tym zmiany złuszczone i pęcherzowe</li> <li>▫ owrzodzenie</li> <li>▫ powstawanie pęcherzyków i owrzodzeń</li> <li>▫ złuszczenie naskórka</li> <li>Bardzo rzadko</li> <li>▫ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka</li> <li>▫ zespół Stevensa-Johnsona</li> <li>Częstość nieznana</li> </ul>



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ rzekome zapalenie tkanki łącznej</li> <li>▫ ostra uogólniona osutka krostkowa</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ból pleców</li> <li>▫ ból mięśni</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ krwimocz</li> <li>▫ łagodny białkomocz</li> </ul> <p>Niezbyt często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ niewydolność nerek</li> <li>▫ zespół hemolityczno-nerczycowy</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>Bardzo często</p> <p>▫ objawy grypopodobne - do najczęściej opisywanych należą: gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jądłowstręt. Opisywano również kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, pocenie się i trudności ze snem.</p> <p>▫ obrzęki/obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj przemija po przerwaniu leczenia</p> <p>Często</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ gorączka</li> <li>▫ osłabienie</li> <li>▫ dreszcze</li> </ul> <p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie lekkie</li> </ul>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<p>Rzadko</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ uszkodzenia popromienne</li> <li>▫ nawrót objawów popromiennych</li> </ul>

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

Badania kliniczne w onkologii ginekologicznej powinny zapewnić obiektywną ocenę znaczących korzyści dla pacjentki, która może wymagać dostosowania w zależności od umiejscowienia choroby, rodzaju interwencji i cech pacjentki. Dobrze zaprojektowane, randomizowane badania III fazy, w których głównym punktem końcowym jest przeżycie całkowite, dostarczają cennych informacji pozwalających ocenić wpływ, jaki nowa strategia terapeutyczna może mieć na populację pacjentów, będąc wysoce istotnym punktem końcowym dla pacjentów, klinicystów i organów regulacyjnych. Należy podjąć wysiłki w celu standaryzacji i zwiększenia wykorzystania i jakości wyników zgłaszanych przez pacjentów w badaniach (Madariaga 2023).

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w zakresie oceny skuteczności:
  - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
  - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
  - ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
  - jakość życia oceniana przy pomocy *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30);

- w zakresie oceny bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane łącznie;
  - ciężkie zdarzenia niepożądane;
  - zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ ;
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
  - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia  $\geq 2$ , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia  $\geq 2$ , zdarzenia stopnia  $\geq 3$  o podłożu immunologicznym);
  - zdarzenia niepożądane związane z odpornością;
  - poszczególne zdarzenia niepożądane;
  - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

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

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej cemiplimabu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.



## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Regeneron) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2024), opcji terapeutycznych leczenia raka szyjki macicy, u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny jako komparator dla cemiplimabu przyjęto chemioterapię zgodnie z wyborem lekarza, która w warunkach Polskich obejmuje: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośle pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny
Interwencja (I)	Cemiplimab w monoterapii 350 mg co 3 tygodnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo)
Komparatory (C)	Koszyk terapii*
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• jakość życia oceniana przy pomocy <i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30).</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia <math>\geq 2</math>, reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia <math>\geq 2</math>, zdarzenia stopnia <math>\geq 3</math> o podłożu immunologicznym);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z odpornością;</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• poszczególne zdarzenia niepożądane;</li><li>• poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną;</li><li>• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA;</li><li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

\* w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.

## 7 Aneks

### 7.1 LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)

Tab. 21. Zapisy dla cemiplimabu w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie pacjentek na przerzutowego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnej cemiplimab.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-śluzowodnego lub płaskonabłonkowego;</li> <li>2) przerzwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny;</li> <li>3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</li> <li>4) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>5) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka cemiplimabu wynosi 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie określonego typu raka szyjki macicy;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li> <li>7) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</li> <li>8) badanie ogólne moczu;</li> <li>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>10) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>11) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> </ol>



<p>6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone cemiplimabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>12) badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>13) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li><li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</li><li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li><li>6) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</li><li>7) badanie ogólne moczu;</li><li>8) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li></ol> <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p><b>2.2. Monitorowanie skuteczności</b></p>
---	--	--

<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na cemiplimab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni;</li><li>3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</li><li>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li><li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li><li>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li><li>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</li><li>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</li></ol>		<p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</li><li>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</li><li>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</li></ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub</li></ol>
---	--	--

		<p>częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	--

## 7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 22. Leki refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
<b>Katalog B</b>								
<b>Pembrolizumab</b>								
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	bezpłatny
<b>Katalog C</b>								
<b>Bewacyzumab</b>								
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	bezpłatny
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	bezpłatny
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1085,00	1171,80	1242,11	486,54	bezpłatny



Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	4340,00	4687,20	4968,43	1946,16	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1946,16	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	501,35	541,46	573,94	486,54	bezpłatny
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1934,71	bezpłatny
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	483,68	bezpłatny
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	bezpłatny
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	bezpłatny
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	bezpłatny
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	bezpłatny
<b>Bleomycyna</b>								
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	bezpłatny
<b>Karboplatyna</b>								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	bezpłatny

XX (XX<sup>®</sup>) w leczeniu uogólnionej miastonii  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	bezpłatny
<b>Cisplatyna</b>								
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	bezpłatny
<b>Cyklofosfamid</b>								
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	bezpłatny
<b>Dakarbazylna</b>								
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	bezpłatny
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	bezpłatny
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	bezpłatny
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	bezpłatny
<b>Doksorubicyna</b>								



XX (XX<sup>®</sup>) w leczeniu uogólnionej miażdżycy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	059099904710 27	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	059099904710 10	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	059099904290 11	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	059099906148 37	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,84	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	059099906148 44	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,68	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	059099904290 28	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	059099908514 09	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	059099908513 86	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	059099911418 82	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	059099908513 93	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	bezpłatny
<b>Etopozyd</b>								
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	059099907761 15	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	059099907762 14	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	059099907763 13	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
<b>Fluorouracyl</b>								
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	bezpłatny
5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	bezpłatny
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	bezpłatny
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	bezpłatny
<b>Ifosfamid</b>								
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	bezpłatny
<b>Irynotekan</b>								

XX (XX<sup>®</sup>) w leczeniu uogólnionej miastonii  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	050555657313 45	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	050555657313 21	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	050555657313 52	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	050555657313 38	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	059099907969 46	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	059099907269 43	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	059099907969 53	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	059099907269 50	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	bezpłatny
<b>Paklitaxel</b>								
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	059099908743 61	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	059099908743 85	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	059099908743 47	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	059099908744 08	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	bezpłatny



Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	bezpłatny
<b>Topotekan</b>								
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	65,00	70,20	74,41	74,41	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,64	bezpłatny
<b>Winkrystyna</b>								
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	bezpłatny

XX (XX<sup>®</sup>) w leczeniu uogólnionej miażdżycy  
Analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	bezpłatny
<b>Winorelbina</b>								
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	450,80	486,86	516,08	229,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2254,00	2434,32	2580,38	1145,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	bezpłatny

## Spis rysunków

Ryc. 1. Odsetki chorych z danym stopniem zaawansowania raka szyjki macicy w momencie diagnozy (NCI SEER). .....	19
Ryc. 2. 5-letnie przeżycie u chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania (NCI SEER). .....	19
Ryc. 3. Różnice jakości życia w zależności od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy na podstawie Pourrahmat 2021 (dane Wnioskodawcy). .....	23



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	10
Tab. 2. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2018 r (Bhatla 2021, Onkonet 2021). 15	
Tab. 3. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020 (AWA Keytruda 2024). ....	22
Tab. 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne (krajowe oraz zagraniczne) dotyczące leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.....	26
Tab. 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .	32
Tab. 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	33
Tab. 7. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii. ....	35
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania. ....	39
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. .	40
Tab. 10. Uwzględniona w analizie cena cemiplimabu. ....	42
Tab. 11. Uwzględniona w analizie cena cemiplimabu - z RSS. ....	42
Tab. 12. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu raka szyjki macicy. ....	44
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu w analizowanym wskazaniu.....	59
Tab. 14. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii. ....	66
Tab. 15. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem w monoterapii (350 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie). ....	71
Tab. 16. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem po wprowadzeniu produktu do obrotu. ....	72
Tab. 17. Tabela działań niepożądanych (wg MedDRA) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. ....	76
Tab. 18. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania paklitakselu.....	83
Tab. 19. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych gemcytabiną. ....	94
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	100
Tab. 21. Zapisy dla cemiplimabu w ramach wnioskowanego, nowego programu lekowego. 102	
Tab. 22. Leki refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).....	105

## Bibliografia

- ASCO 2016** Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, Gupta V, Horton S, Jacob G, Kidd EA, Lishimpi K, Nakisige C, Nam JH, Ngan HYS, Small W, Thomas G, Berek JS. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol.* 2016 May 25;2(5):311-340.
- ASCO 2022** Chuang LT, Temin S, Berek JS; Management and Care of Patients with Invasive Cervical Cancer Resource-Stratified Guideline Expert Panel. Management and Care of Patients With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO Glob Oncol.* 2022 Mar;8:e2200027. doi: 10.1200/GO.22.00027.
- AWA Keytruda 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna 2024. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/140/AWA/140\\_AWA\\_OT.423.1.44.2023\\_Keytruda\\_25.01.24\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp 07.05.2024 r.]
- Bendaifallah 2019** Bendifallah S, de Foucher T, Bricou A, Ouldamer L, Lavoue V, Varinot J, Canlorbe G, Carcopino X, Raimond E, Huguet F, Graesslin O, Touboul C, Collinet P, Huchon C, Daraï E, Ballester M; Groupe de Recherche FRANCOGYN, FRANCE. Cervical cancer recurrence: Proposal for a classification based on anatomical dissemination pathways and prognosis. *Surg Oncol.* 2019 Sep;30:40-46.
- Bhatla 2018** Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36. doi: 10.1002/ijgo.12611. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Mar;164(3):1229-1230.
- Bhatla 2021** Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44.
- BIA Libtayo** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- Blecharz MP** Blecharz P, Szymański P. Rak szyjki macicy: przyczyny, objawy, leczenie i szczepienie. *Medycyna Praktyczna.* <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99295,rak-szyjki-macicy> [dostęp 07.05.2024 r.]
- Chevalier 2016** Chevalier J et al. *Value Health.* 2016;19:A744.
- ChPL Cisplatin-Ebwe** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin-Ebwe. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19540/characteristic> [dostęp 15.05.2024 r.]
- ChPL Gemsol** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Gemsol. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24896/characteristic> [dostęp 15.05.2024 r.]
- ChPL Irinotecan Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Irinotecan Accord. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic> [dostęp 15.05.2024 r.]

<b>ChPL Libtayo</b>	European Medicines Agency. Libtayo. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp 15.04.2024 r.]
<b>ChPL Paclitaxel Kabi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Paclitaxel Kabi. <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>ChPL Pemetrexed Accord</b>	European Medicines Agency. Pemetrexed Accord. <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158306/anx_158306_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158306/anx_158306_pl.pdf</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>ChPL Topotecanum Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Topotecanum Accord. <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28118/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28118/characteristic</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>ChPL Vinorelbine Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Vinorelbine Accord. <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37020/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37020/characteristic</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>Cromwell 2016</b>	Cromwell I, Ferreira Z, Smith L, van der Hoek K, Ogilvie G, Coldman A, Peacock SJ. Cost and resource utilization in cervical cancer management: a real-world retrospective cost analysis. <i>Curr Oncol.</i> 2016 Feb;23(Suppl 1):S14-22.
<b>de Foucher 2020</b>	de Foucher, T.; Hennebert, C.; Dabi, Y.; Ouldamer, L.; Lavoué, V.; Dion, L.; Canlorbe, G.; Bolze, P.A.; Golfier, F.; Akladios, C.; et al. Recurrence Pattern of Cervical Cancer Based on the Platinum Sensitivity Concept: A Multi-Institutional Study from the FRANCOGYN Group. <i>J. Clin. Med.</i> 2020, 9, 3646.
<b>Elit 2009</b>	Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. <i>Gynecol Oncol.</i> 2009 Sep;114(3):528-35.
<b>ESGO/ESTRO/ESP 2023</b>	Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. <i>Virchows Arch.</i> 2023 Jun;482(6):935-966.
<b>ESMO 2017</b>	ESMO. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <a href="https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/pdf">https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/pdf</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>ESMO 2020</b>	ESMO. eUpdate - Cervical Cancer Treatment Recommendations. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/cervical-cancer-esmo-clinical-practice-guidelines/eupdate-cervical-cancer-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/cervical-cancer-esmo-clinical-practice-guidelines/eupdate-cervical-cancer-treatment-recommendations</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>GLOBOCAN 2022</b>	GLOBOCAN 2022. World. <a href="https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf">https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>ICO 2023</b>	ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Human Papillomavirus and Related Diseases Report EUROPE, 2023. <a href="https://hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf">https://hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf</a> [dostęp 08.05.2024 r.]



---

<b>ICO 2023pl</b>	ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Poland Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023. <a href="https://hpvcentre.net/statistics/reports/POL_FS.pdf">https://hpvcentre.net/statistics/reports/POL_FS.pdf</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>Jemal 2011</b>	Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: <i>CA Cancer J Clin.</i> 2011 Mar-Apr;61(2):134.
<b>Kim 2015</b>	Kim YJ, Munsell MF, Park JC, Meyer LA, Sun CC, Brown AJ, Bodurka DC, Williams JL, Chase DM, Bruera E, Ramondetta LM. Retrospective review of symptoms and palliative care interventions in women with advanced cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2015 Dec;139(3):553-8.
<b>KRN nowotwór szyjki macicy</b>	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/nowodwor-szyjki-macicy-czym-jest#page-main-image">https://onkologia.org.pl/pl/nowodwor-szyjki-macicy-czym-jest#page-main-image</a> [dostęp 07.05.2024 r.]
<b>KRN raporty</b>	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>Madariaga 2023</b>	Madariaga A, Sanchez-Bayona R, Herrera FG, Ramirez PT, González Martin A. Outcomes and endpoints of relevance in gynecologic cancer clinical trials. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2023 Mar 6;33(3):323-332.
<b>Mariotto 2011</b>	Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2011 Jan 19;103(2):117-28.
<b>NCCN 2024</b>	NCCN Guidelines. Version 3.2024. Cervical Cancer. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>NCI 2024</b>	Cervical Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: May 3, 2024. <a href="https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_147">https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_147</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>NCI SEER</b>	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html</a> [dostęp 15.05.2024 r.]
<b>NICE pembrolizumab 2023</b>	NICE. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Technology appraisal guidance. Reference number: TA939. Published: 13 December 2023. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta939">https://www.nice.org.uk/guidance/ta939</a> [dostęp 08.05.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a> [dostęp: 16.04.2024 r.]
<b>Onkonet 2021</b>	Onkonet. Rak szyjki macicy. Aktualizacja 2021. <a href="https://www.onkonet.pl/dp_nnr_rakszyjkimacicy.php">https://www.onkonet.pl/dp_nnr_rakszyjkimacicy.php</a> [dostęp 07.05. 2024 r.]
<b>Pourrahmat 2021</b>	Pourrahmat MM, Kim A, Kansal AR, Hux M, Pushkarna D, Fazeli MS, Chung KC. Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. <i>Eur J Health Econ.</i> 2021 Nov;22(8):1275-1288.
<b>PTG 2015</b>	Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. <i>Ginekol Pol.</i> 2015, 86, 712-714.

---

- PTGO 2021** <https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/rak-szyjki-macicy-rekomendacje-esgo> [dostęp 09.05.2024 r.]
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_06\\_Nowotwory\\_kobiecego\\_ukladu\\_plciowego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf) [dostęp 09.05.2024 r.]
- Rozporządzenie MZ** 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.  
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [dostęp: 14.05.2024 r.].
- Shah 2020** Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Jun;29(6):799-805.
- Singh 2023** Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023 Feb;11(2):e197-e206.
- Yue 2020** Yue X, Pruemer JM, Hincapie AL, Almalki ZS, Guo JJ. Economic burden and treatment patterns of gynecologic cancers in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey 2007-2014. *J Gynecol Oncol*. 2020 Jul;31(4):e52.