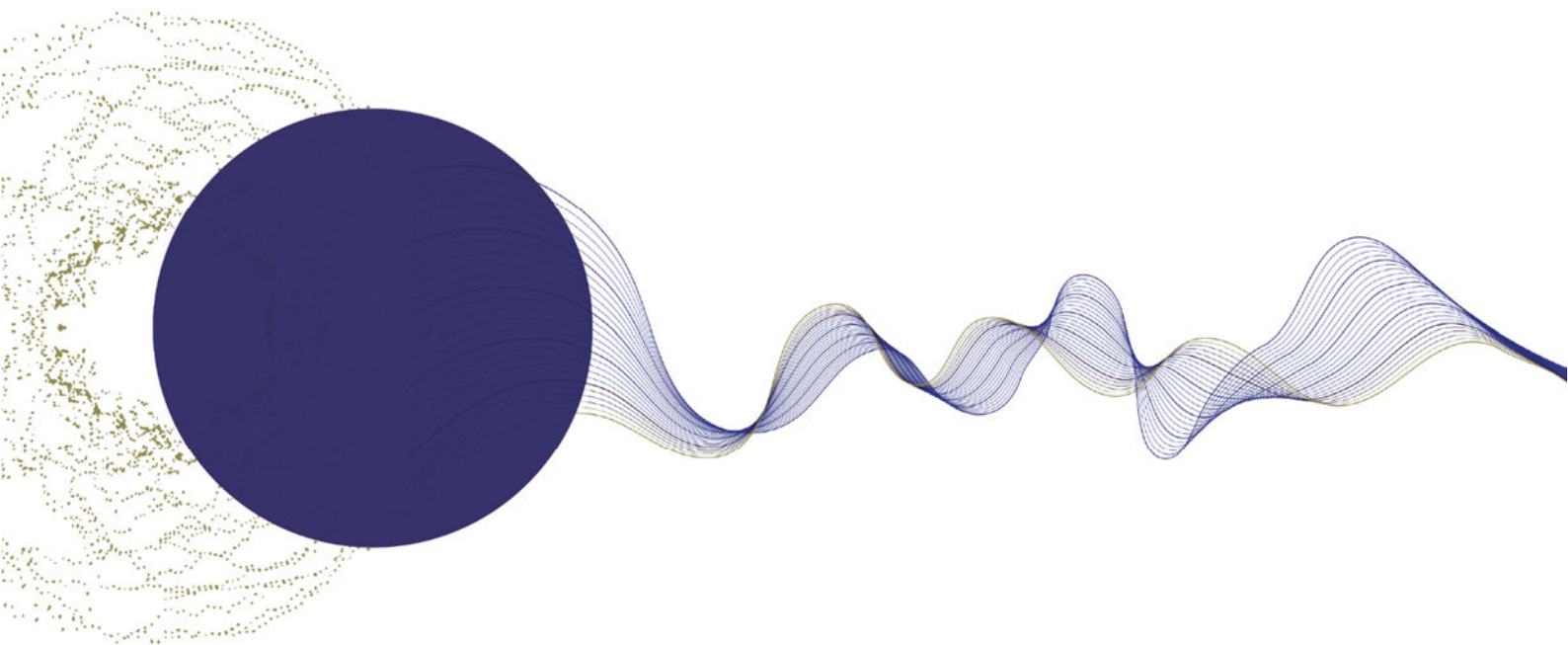




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny

WERSJA 2.0,
KRAKÓW 2025



Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Wstęp	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy	6
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Definicja i klasyfikacja	8
2.2. Epidemiologia	8
2.2.1. Dane światowe	9
2.2.2. Dane polskie	11
[REDACTED]	11
2.3. Etiopatogeneza	12
2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie	13
2.5. Rokowanie	14
2.6. Leczenie	16
2.6.1. Postępowanie terapeutyczne	16
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	18
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	19
3. Wytyczne praktyki klinicznej	23
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	27
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce	27
4.2. Rekomendacje finansowe	28
4.3. Proponowany program lekowy	30
5. Aktualna praktyka kliniczna	33
5.1. Dane publiczne	33
[REDACTED]	35
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów	37
7. Definiowanie problemu decyzyjnego	39
8. Charakterystyka ocenianych interwencji	40
8.1. Tislelizumab	40
8.2. Niwolumab	41
8.3. Chemioterapia standardowa	44
9. Bibliografia	45
10. Spis tabel, wykresów i rysunków	48
Aneks A. Materiały dodatkowe	49
A.1. Ocena stopnia zaawansowania ESCC	49
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	51

Indeks skrótów

AHS	Służba Zdrowia Alberta (<i>Alberta Health Service</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Wskaźnik standaryzowany wiekiem (<i>Age-standardized ratio</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPS	Łączny wynik pozytywny (<i>Combined positive score</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Easter Cooperative Oncology Group</i>
ESCC	Płaskonabłonkowy rak przełyku (<i>esophageal squamous cell carcinoma</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecka Agencja HTA (<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Choroba progresywna (<i>Progressive disease</i>)

PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki -1 (<i>Programmed cell death receptor 1</i>)
PD-L1/-L2	Ligand receptora programowanej śmierci -1/ -2 (<i>Programmed death ligand -1/-2</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Kryteria odpowiedzi w guzach litych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SD	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TIS	Tislelizumab
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworów oceniająca guz pierwotny, węzły chłonne i przerzuty (<i>Tumor, Lymph Nodes, Metastases</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w monoterapii, w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC, *esophageal squamous cell carcinoma*), po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

- opis problemu zdrowotnego,
- wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
- aktualny status refundacyjny i rejestracyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania terapii tislelizumabem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych wraz z uzasadnieniem, z którymi należy porównać terapię tislelizumabem w analizach oceny technologii medycznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Nowotwory złośliwe przełyku (ICD-10: C15) stanowią siódmą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów na świecie [1]. Z uwagi na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach, choroba u większości pacjentów rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, tj. z przerzutami do lokalnych węzłów chłonnych lub narządów odległych, co skutkuje średnim czasem przeżycia wynoszącym zaledwie kilka miesięcy od momentu diagnozy [2]. Pod względem histologicznym wyróżnia się 2 główne typy raka przełyku, tj. płaskonabłonkowy (ESCC), będący przedmiotem niniejszej analizy oraz gruczolowy. ESCC zlokalizowany jest najczęściej w środkowej części przełyku i stanowi około 80% wszystkich nowotworów tego organu [3, 4].

Leczeniem z wyboru dla ESCC w stadium resekcyjnym są zabiegi chirurgiczne, natomiast w zaawansowanych stadiach choroby, w tym u pacjentów z przerzutami regionalnymi lub odległymi,

jeszcze do niedawna, stosowana była wyłącznie chemioterapia oparta o fluoropirymidynę i związki platyny w I linii leczenia oraz taksany lub irynotekan w II i kolejnych liniach leczenia [3, 5].

Nowością w terapii ESCC jest immunoterapia oparta na przeciwciałach monoklonalnych skierowanych przeciw receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death receptor 1*). Mechanizm działania tej grupy leków polega na wzmożeniu odpowiedzi immunologicznej limfocytów T przeciwko komórkom guza, poprzez blokowanie receptora PD-1. Obecnie w Polsce dla pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ESCC, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), dostępny jest jeden lek z grupy przeciwciał anti-PD1 – niwolumab, refundowany w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” [6].

Tislelizumab (Tevimbra®) jest nowym lekiem z grupy przeciwciał anti-PD1, zarejestrowanym w Europie od 15 września 2023 r. do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [7]. Podstawą rejestracji leku były wyniki badania RATIONALE-302 wskazujące, że stosowanie tislelizumabu u uprzednio leczonych pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym ESCC pozwala uzyskać istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię (wybór badacza między paklitakselem, docetakselem lub irynotekaniem) [7].

Decyzja o objęciu refundacją tislelizumabu pozwoli znacząco rozszerzyć możliwości terapeutyczne pacjentów z zaawansowanym ESCC. Zwiększenie dostępności leku może przyczynić się do istotnego postępu w leczeniu ESCC, spełniając dotychczasowe niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów. Refundacja tislelizumabu może przynieść nadzieję na poprawę wyników leczenia u chorych na zaawansowanym ESCC oraz podnieść standard opieki nad pacjentami dotkniętymi tą poważną chorobą nowotworową.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak przełyku (ICD-10: C15) to nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, powstający z tkanek wyściełających przełyk. Około 90–95% wszystkich nowotworów przełyku stanowią dwa główne typy histologiczne:

- **rak płaskonabłonkowy** (*squamous cell carcinoma*) – wywodzący się z nabłonka płaskiego i zlokalizowany najczęściej w środkowej części przełyku;
- **rak gruczołowy** (*adenocarcinoma*) – wywodzący się z komórek z nabłonka gruczołowego i zlokalizowany najczęściej w dolnej części przełyku [3].

Częstość występowania powyższych typów histologicznych różni się pomiędzy poszczególnymi regionami geograficznymi, co w dużej mierze jest związane z odmiennym rozpowszechnieniem głównych czynników ryzyka dla raka płaskonabłonkowego (picie alkoholu, niski status społeczno-ekonomiczny) i gruczolaka (otyłość, refluks przełykowo-żołądkowy) [3]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost udziału raka gruczołowego, z uwagi na postępujące zmiany w stylu życia, a w szczególności zwiększenia odsetka osób chorujących na otyłość [8, 9]. W Polsce w latach 2010–2014 rak płaskonabłonkowy, będący przedmiotem niniejszego raportu HTA, stanowił około 80% wszystkich nowotworów przełyku, podczas gdy w USA – zaledwie 30% (Tabela 1) [4]. Inne typy histologiczne raka przełyku, w tym neuroendokrynni, drobnokomórkowy, mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki występują bardzo rzadko [3].

Tabela 1.
Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych raka przełyku w zależności od kraju [4]

Typ histologiczny	Częstość występowania raka płaskonabłonkowego (dane z lat 2010-2014)								
	Australia	Brazylia	Chiny	Dania	Indie	Francja	Niemcy	Polska	USA
Płaskonabłonkowy	39,5%	73,1%	77,3%	42,3%	67,0%	65,0%	56,0%	79,5%	29,9%
Gruczołowy	53,8%	20,5%	3,5%	45,5%	21,7%	30,1%	39,3%	12,1%	63,9%

2.2. Epidemiologia

Brak jest szczegółowych danych nt. współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji. Z tego względu w niniejszym rozdziale przedstawiono najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu raka przełyku.

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi zebranymi w ramach inicjatywy GLOBOCAN 2022, 1-roczone rozpowszechnienie raka przełyku w 2022 r. wynosiło blisko 307 tys., natomiast 5-letnie – ponad 717 tys. (Tabela 2) [1]. Aż 75% rozpoznań raka przełyku dotyczyło osób pochodzenia azjatyckiego, natomiast Europejczycy stanowili około 10% wszystkich chorych [10]. W odniesieniu do ESCC, najwyższe ryzyko zachorowania odnotowuje się w obrębie tzw. azjatyckiego pasa raka przełyku, obejmującego tereny od wschodniej Turcji po północno-wschodnie Chiny. Nowotwór ten występuje również często w Japonii, Tajlandii, RPA, krajach Afryki Wschodniej, Argentynie, Brazylii i Portoryko [11].

Tabela 2.
Wskaźniki epidemiologiczne dla raka przełyku (dane GLOBOCAN 2022) [1]

Region	Rozpowszechnienie						Zapadalność w 2022 r.		Umieralność w 2022 r.	
	1-roczone		3-letnie		5-letnie					
	N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.	N	Proporcja na 100 tys.	N	ASR	N	ASR
Świat	306 836	3,9	569 175	7,2	717 169	9,1	511 054	5,0	445 391	4,3
Europa	31 665	4,2	57 672	7,7	71 996	9,6	53 513	3,3	47 212	2,8
Polska	1 226	3,3	2 285	6,1	2 885	7,6	2 020	2,7	1 862	2,5

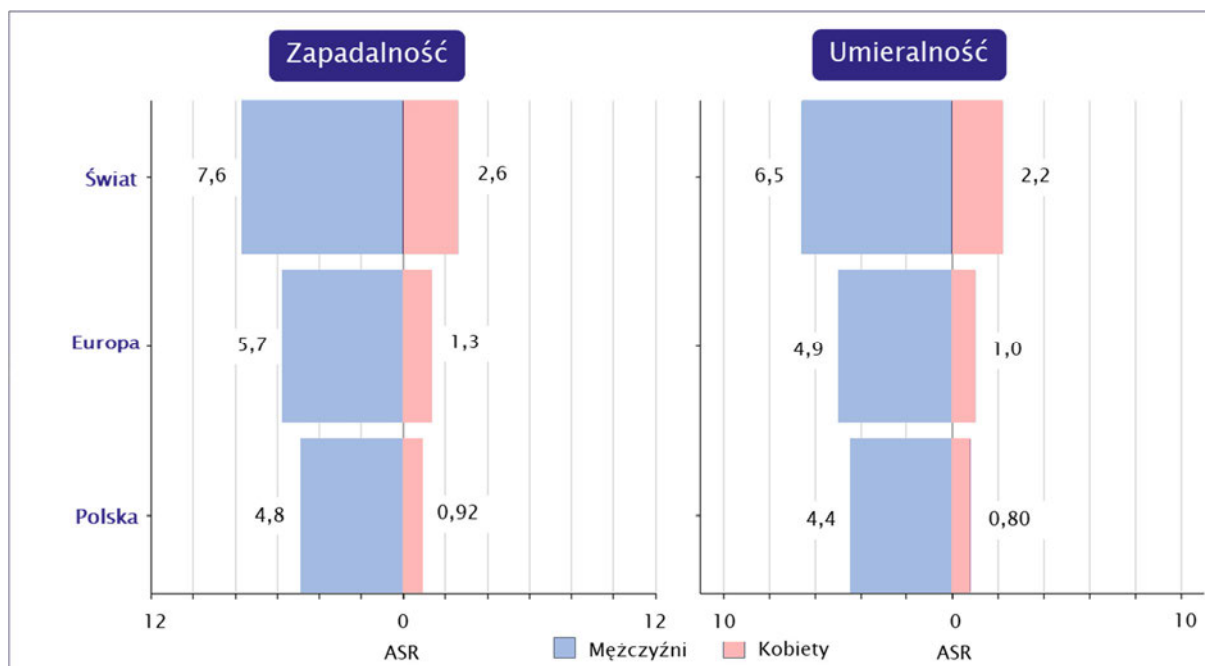
ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. (*age-standardized ratio*); N – liczba przypadków

ZAPADALNOŚĆ

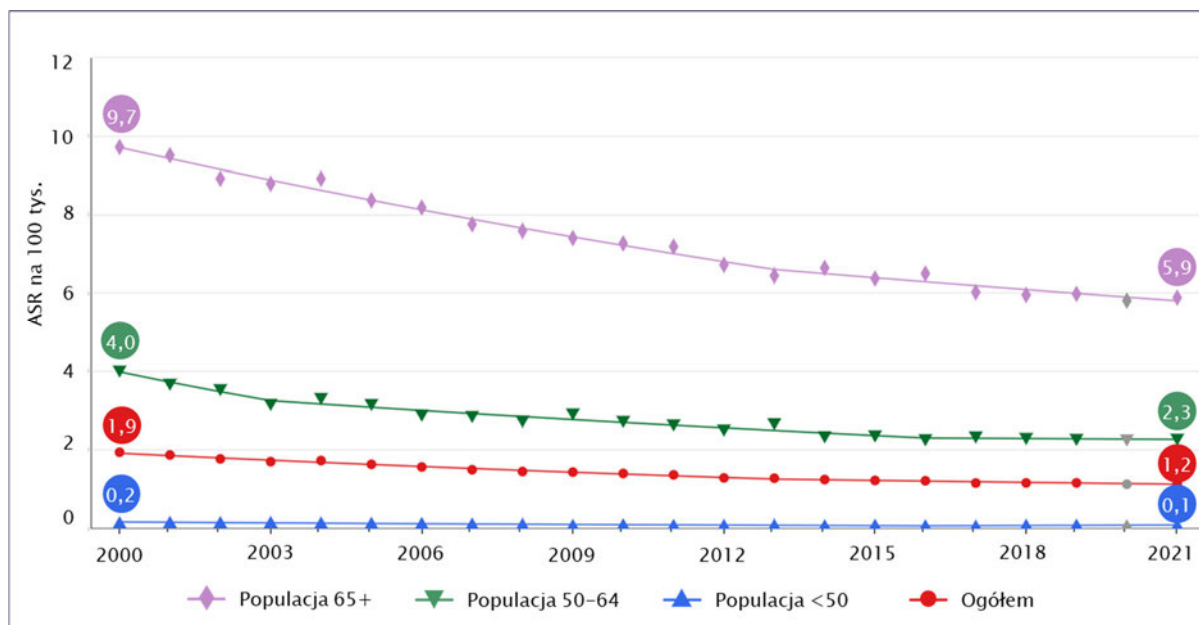
Według danych GLOBOCAN, w 2022 r. raka przełyku rozpoznano u ponad 0,5 mln osób, w tym 53,5 tys. w Europie, co plasowało go na 11. miejscu pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe [10]. Standaryzowane wiekiem wskaźniki (ASR, *age-standardized ratio*) wynosiły 5,0 na 100 tys. na świecie oraz 3,3 na 100 tys. w Europie (Tabela 2) i były ponad 3-krotnie wyższe wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet (Wykres 1) [1].

Zgodnie z danymi z programu SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), nowe zachorowania na ESCC najczęściej występują po 65 r.ż., z medianą wieku w momencie diagnozy, wynoszącą 68 lat. W 2021 r. ASR dla zapadalności w USA wynosił 5,9 na 100 tys. w grupie wiekowej 65+, podczas gdy w populacji ogólnej prawie 5-krotnie niższy (1,2 na 100 tys.). Choroba najczęściej rozpoznawana jest w stadium z przerzutami regionalnymi (39%) lub odległymi (31%). W ostatnich 20 latach obserwuje się spadek wskaźników zachorowań na ESCC (Wykres 2) [12], w tym również w krajach wysokiego ryzyka zachorowania [11].

Wykres 1.
Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności i umieralności na raka przełyku w zależności od płci (GLOBOCAN 2022) [1]



Wykres 2.
Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności na ESCC w zależności od grupy wiekowej w latach 2000–2021 (dane SEER) [12]



UMIERALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN, w 2022 r. rak przełyku był 7. co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów, z liczbą zgonów na świecie przekraczającą 445 tys. (Tabela 2). ASR dla umieralności na świecie i w Europie wynosiły odpowiednio 4,3 na 100 tys. oraz 2,8 na 100 tys. [1].

2.2.2. Dane polskie

CHOROBOWOŚĆ

Według danych GLOBOCAN 2022, 1-roczone, 3-letnie oraz 5-letnie wskaźniki rozpowszechnienia raka przełyku wynosiły odpowiednio 1 226, 2 285 oraz 2 885 osób (Tabela 2) [1]. Z kolei według danych NFZ liczba niepowtarzających się pacjentów u których zastosowano chemioterapię (fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna) wynosiła w 2018 r. – 894 pacjentów, w 2019 r. – 897 pacjentów oraz w 2020 r. – 539 pacjentów [13].

ZAPADALNOŚĆ

Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności na ESCC [11]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 r. na raka przełyku zachorowały 1 372 osoby. ASR dla zapadalności wynosił 3,2 na 100 tys. u mężczyzn oraz 0,7 na 100 tys. u kobiet (Tabela 3). Zachorowalność na raka przełyku szacowana przez GLOBOCAN jest nieco wyższa niż raportowana przez KRN. Według GLOBOCAN, na raka przełyku w 2022 r. w Polsce zachorowały 2 020 osoby (ASR: 2,7 na 100 tys.) (Tabela 2) [1].

UMIERALNOŚĆ

Według KRN liczba zgonów z powodu raka przełyku dotyczyła 1 497 osób, a ASR dla kobiet i mężczyzn wynosił odpowiednio 0,6 na 100 tys. i 1,9 na 100 tys. Podobnie jak w przypadku zapadalności, dane dotyczące umieralności z powodu raka przełyku raportowane przez GLOBOCAN 2022 były wyższe i wskazywały na 1 862 osób (ASR: 2,5 na 100 tys.) (Tabela 2) [1].

Tabela 3.
Zapadalność i umieralność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) (dane KRN) [14]

Wskaźnik	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.	N	ASR na 100 tys.
Zapadalność	324	0,7	1 046	3,2	1 372	-
Umieralność	340	0,6	1 157	1,9	1 497	-

2.3. Etiopatogeneza

ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Szczegółowa etiologia ESCC, podobnie jak większości chorób nowotworowych nie została jeszcze dokładnie poznana. Za główne czynniki ryzyka rozwoju tego schorzenia w krajach o niskiej zapadalności, takich jak Polska, uznaje się **palenie tytoniu** oraz **picie alkoholu** [11]. Szacuje się, że powyższe czynniki mogą odpowiadać łącznie nawet za 90% przypadków zachorowań na ESCC [3].

W przypadku krajów o wysokim ryzyku zachorowania, czynniki ryzyka upatruje się w nieprawidłowej diecie, prowadzącej do niedoborów witamin i składników mineralnych. Rolę w rozwoju ESCC mogą również odgrywać narażenie na mykotoksyny i związki azotowe obecne w żywności i wodzie pitnej, a także zakażenia wirusowe (HPV, HSV, EBV) [11].

Ryzyko zachorowania na ESCC zwiększa się w obecności innych schorzeń, np. zespołu Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa), zespołu Plummera-Vinsona (niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku), achalazji przełyku (kurcz wpustu żołądka) oraz oparzeń przełyku [2, 11].

Wśród czynników genetycznych sprzyjających zachorowaniu wymienia się nosicielstwo niekorzystnych alleli niektórych genów, w tym białek uczestniczących w biotransformacji karcynogenów (np. dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej, cytochrom P450, transferaz S-glutationowa) lub zaangażowanych w naprawę DNA (OGG1, XRCC1, XPD, XPG, MGMT) lub kontrolę cyklu komórkowego i apoptozy (p53, Fas, FasL, TNF) [11].

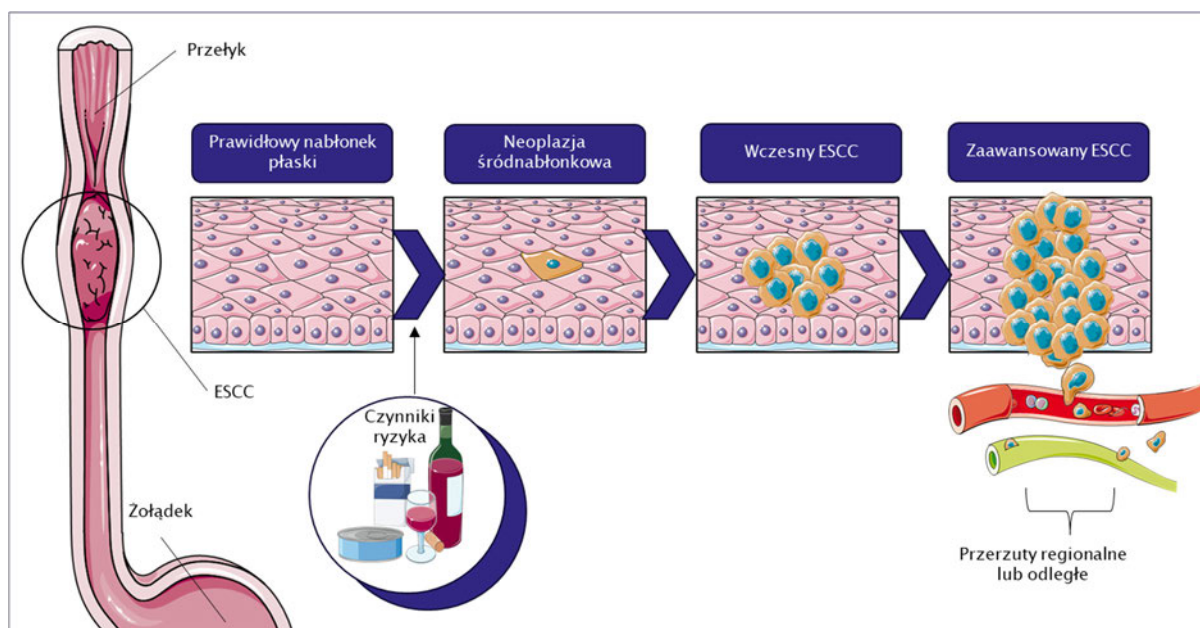
PATOGENEZA

Patogeneza ESCC jest procesem wieloetapowym, w którym pojawienie się raka poprzedzone jest stadiami nieinwazyjnymi, ograniczonymi wyłącznie do nabłonka i nieprzekraczające błony podstawnej. Obecność środowiskowych czynników ryzyka lub istniejące choroby przełyku mogą sprzyjać powstawaniu długotrwałego zapalenia błony śluzowej przełyku, którego konsekwencją jest neoplazja śródnabłonkowa (*intraepithelial neoplasia*). Może ona występować jako pojedyncza lub mnoga zmiana o średnicy kilku centymetrów w postaci płaskich czerwonych zmian lub nieznacznie różniących się od prawidłowego nabłonka, nadżerek, taczek lub guzków. Obecnie wyróżnia się dwa stopnie neoplazji śródnabłonkowej:

- małego stopnia (*low grade*) – obejmuje zmiany morfologiczne w przypadkowej połowie grubości nabłonka,
- dużego stopnia (*high grade*) – obejmuje bardziej nasilone zmiany cytologiczne w ponad połowie grubości nabłonka [11].

Nagromadzenie mutacji genetycznych oraz zmian w ekspresji genów w obrębie komórek, które uległy neoplazji, sprzyjają zaburzeniom procesów różnicowania, proliferacji i programowanej śmierci komórek, a w konsekwencji nowotworzeniu oraz naciekaniu nowotworu wzdłuż długiej osi przełyku (szerzenie lokalne) oraz w poprzek kolejnych warstw ściany przełyku i sąsiadujących narządów (szerzenie regionalne) [11, 15].

Rysunek 1.
Uproszczony schemat patogenezy ESCC [11, 15, 16]



2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

OBRAZ KLINICZNY

Początkowo ESCC przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stąd u większości chorych nowotwór rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium [3]. Objawy zwykle pojawiają się dopiero wtedy, gdy dojdzie do istotnego zwężenia światła przełyku lub jego usztywnienia, co utrudnia prawidłowe przełykanie, początkowo pokarmów stałych, a w miarę rozwoju choroby – również płynnych [17]. Do najbardziej charakterystycznych objawów stadium zaawansowanego należą:

- **trudności w przełykaniu** (dysfagia) – u około 75% chorych,
- **nieintencjonalna utrata masy ciała** – u około 60% chorych,
- **bolesne przełykanie** (odynofagia) – u około 20% chorych [2, 3].

Inne objawy, takie jak ból zamostkowy, chrypka, duszności lub kaszel występują rzadziej. U niektórych pacjentów w stadium zaawansowanym stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych, zwłaszcza w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Wirchowa), powiększenie wątroby (hepatomegalia) oraz

objawy zajęcia opłucnej. U około 25% pacjentów z ESCC występują ogniska dysplazji, raka in situ lub raka naciekającego w obrębie krtani i/lub oskrzeli [17].

Postęp choroby może być związany z niedożywieniem oraz niedoborami witamin i pierwiastków śladowych, co w konsekwencji może doprowadzić do skrajnego wyniszczenia organizmu. W przebiegu ESCC istnieje również ryzyko wytworzenia się przetoki do dróg oddechowych, objawiającej się kaszlem z odkasztuszaniem ropnej lub pokarmowej treści, gorączką i zapaleniem płuc [2].

ROZPOZNANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

W diagnostyce różnicowej ESCC bierze się pod uwagę inne schorzenia przebiegające z dysfagią (np. uchyłki przełyku, achalazja, rozlany skurcz przełyku, twardzina układowa, choroba Chagasa) [18]. Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o badanie endoskopowe przełyku i ocenę histopatologiczną wycinka pobranego w trakcie badania. W obrazie endoskopowym około 60% przypadków ESCC ma postać polipowatą, 25% – wrzodziejącą, a 15% – płaską (śródsścienną) [2, 17].

Do oceny stopnia zaawansowania choroby i ustalenia sposobu leczenia, wymagane jest przeprowadzenie dodatkowych badań obrazowych, w tym m.in.:

- endosonografii – umożliwiającej ocenę głębokości naciekania guza w ścianie przełyku, sąsiadujących strukturach i zajęcia regionalnych węzłów chłonnych,
- bronchoskopii i laryngoskopii – umożliwiającej ocenę stopnia naciekania guza na oskrzela, tchawicę i krtani,
- tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) – umożliwiających ocenę występowania przerzutów odległych [2, 17].

Do oceny stopnia zaawansowania powszechnie wykorzystywana jest skala TNM (*Tumor, Lymph Nodes, Metastases*), opracowana przez UICC (*Union for International Cancer Control*) (Rozdz. A.1, Tabela 17, Tabela 18) [19].

2.5. Rokowanie

Rokowanie pacjentów w ESCC zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Z uwagi na fakt, że u większości chorych choroba zostaje zdiagnozowana w stadium z przerzutami regionalnymi lub odległymi, czas przeżycia od momentu diagnozy wynosi zaledwie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na 5–10% [2]. Przeprowadzona w ramach projektu ICBP SURVMARK-2 analiza przeżycia wykazała, że w przypadku stadium ograniczonego lokalnie wskaźniki 1-rocznego przeżycia wynoszą około 60–75%, podczas gdy w przypadku przerzutów odległych spadają do 25%. U pacjentów w stadium z przerzutami odległymi ESCC w, 3-letnie przeżycia nie przekraczają 10% (Wykres 3) [20].

Wykres 3.
Rokowanie w zależności od stadium ESCC (dane ICBP SURVMARK-2) [20]



AUS – Australia, CAN – Kanada, DNK – Dania, IRL – Irlandia, NOR – Norwegia, UK – Wielka Brytania

Wśród innych niekorzystnych czynników wpływających na rokowanie wymienia się zły stan sprawności ogólnej [21], podeszły wiek w momencie diagnozy [21, 22], rodzaj zastosowanego leczenia [23], liczbę przerzutów [21], obecność niekorzystnych biomarkerów (mutacja p53, ekspresja EGFR, wysoka ekspresja VEGF, mutacja KRAS, niska ekspresja p16) [24].

2.6. Leczenie

2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

W postępowaniu terapeutycznym ESCC zastosowanie mają leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia (uzupełniająca lub paliatywna) oraz immunoterapia. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej zależy ściśle od stadium zaawansowania nowotworu, ogólnego stanu chorego oraz jego preferencji. Dodatkowo, u wszystkich pacjentów należy prowadzić odpowiednie leczenie wspomagające oraz wsparcie żywieniowe [3, 5].

LECZENIE OPERACYJNE

Leczenie operacyjne dedykowane jest przede wszystkim chorym z resekcyjnym nowotworem, zlokalizowanym w nieszyjnym odcinku przełyku, których stan sprawności ogólnej pozwala na przeprowadzenie zabiegu. Wybór metody leczenia operacyjnego uzależniony jest od lokalizacji i rozległości guza, a także preferencji i doświadczenia chirurga. Wśród dostępnych metod chirurgicznych można wyróżnić endoskopową resekcję błony śluzowej, endoskopową resekcję podśluzówkową, radykalną przezklatkową resekcję przełyku oraz ezofagektomię z wykorzystaniem technik minimalnie inwazyjnych [3, 5]. Postępowanie chirurgiczne jest przeciwwskazane w przypadku:

- guzów T4b z naciekaniem do serca, dużych naczyń, tchawicy lub innych narządów,
- guzów o dużych rozmiarach z przerzutami do węzłów chłonnych w wielu lokalizacjach u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie sprawności ogólnej,
- guzów pierwotnie nieoperacyjnych przy braku odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne,
- guzów połączenia przełykowo-żołądkowo z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- obecności przerzutów odległych, w tym przerzutów do pozaregionalnych węzłów chłonnych [3].

RADIOTERAPIA

Radioterapia jest najczęściej wykorzystywana jako metoda uzupełniająca leczenie operacyjne wraz z chemioterapią (chemioradioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa). Jako samodzielną metodę terapeutyczną, radioterapię (teleterapię, brachyterapię wewnątrzprzełykową) wykorzystuje się w ramach leczenia paliatywnego, w celu zmniejszenia bólu i objawów niedrożności przełyku. Do przeciwwskazań do zastosowania radioterapii należą: zły stan sprawności ogólnej, obecność lub ryzyko utworzenia się przetoki do dróg oddechowych lub wystąpienia krwotoku [3].

CHEMIOTERAPIA

W leczeniu ESCC, chemioterapia może być stosowana zarówno okołooperacyjnie, samodzielnie lub w skojarzeniu z radioterapią oraz paliatywnie – jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego u pacjentów

niewyrażających zgody lub niekwalifikujących się do zabiegu. W ramach chemioradioterapii neoadjuwantowej z następczą ezofagektomią stosowany jest zazwyczaj schemat karboplatyna z paklitakselem, natomiast w pierwszej linii leczenia paliatywnego standardem pozostaje schemat oparty o **pochodną platyny oraz fluoropirymidynę** (np. cisplatyna + fluorouracyl, oksaliplatyna + kapecytabina). W drugiej linii leczenia możliwe jest zastosowanie **taksanów** (np. docetaksel, paklitaksel) lub **irynotekanu** [3, 5].

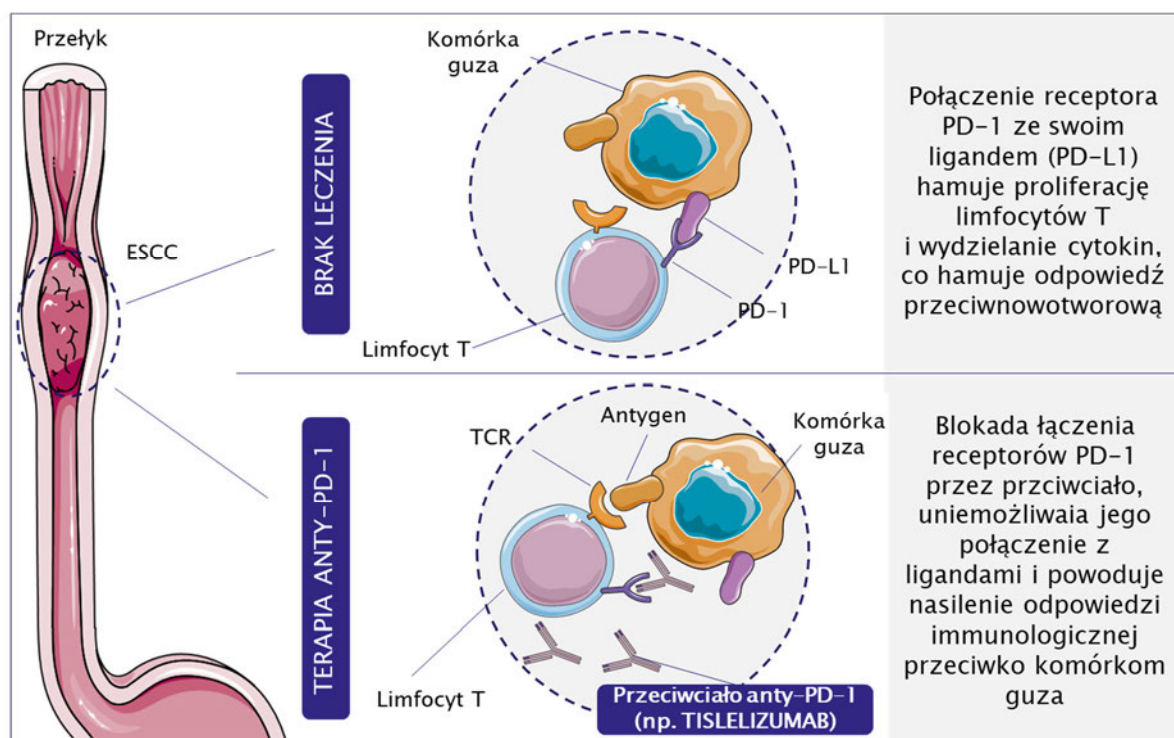
IMMUNOTERAPIA

W ostatnich latach, nową opcję terapeutyczną dla pacjentów z ESCC stanowi immunoterapia oparta o przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorowi PD-1. W niektórych nowotworach, w tym również ESCC, może dochodzić do wzmożonej ekspresji ligandów receptora PD-1 w komórkach guza. Wskutek połączenia ligandów z receptorem PD-1 na powierzchni limfocytów dochodzi do zahamowania aktywności immunologicznej limfocytów T skierowanej przeciwko komórkom guza. Nowe terapie z grupy przeciwciał anty-PD-1 łącząc się z receptorem PD-1, blokują możliwość połączenia receptora PD-1 ze swoimi ligandami, tym samym powodując nasilenie odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom guza (Rysunek 2) [25].

Obecnie zarejestrowane w Europie są 3 przeciwciała anty-PD-1 wskazane do leczenia ESCC, tj.:

- **niwolumab** – wskazany u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawrotowym ESCC w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci -1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) na komórkach guza $\geq 1\%$ (I linia leczenia) oraz w monoterapii – po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny ($\geq$ II linia leczenia) [26];
- **pembrolizumab** – wskazany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny (CPS, *combined positive score*) ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (I linia leczenia) [27];
- **tislelizumab** – wskazany w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny ($\geq$ II linia leczenia) [7].

Rysunek 2.
Mechanizm działania przeciwciał z grupy anty-PD-1



2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

W ocenie skuteczności terapii onkologicznych, w tym ESCC, wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym przede wszystkim związane z przeżyciem pacjenta oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

Wśród najczęściej ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się, m.in.:

- przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) – czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*) – czas mierzony od momentu, uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub zgonu [28].

Do oceny progresji i odpowiedzi na leczenie w ESCC stosowane są kryteria odpowiedzi RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, pozwalające na ocenę rozmiaru guza (zmiana mierzalna) [29].

W głównym badaniu dla tislelizumabu (RATIONALE-302) korzystano z kryteriów RECIST w wersji 1.1., w ramach których definiuje się:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, *complete response*),
- częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*),
- stabilizację choroby (SD, *stable disease*),
- progresję choroby (PD, *progressive disease*) [29].

Definicje poszczególnych odpowiedzi przedstawiono poniżej (Tabela 4). Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, *overall response rate*) definiuje się jak odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

Tabela 4.
Kryteria odpowiedzi RECIST 1.1. [29]

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria odpowiedzi RECSIT 1.1.
CR	• zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, • redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
PR	• ≥30% zmniejszenie sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), • wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
SD	• brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
PD	• co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, • oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, • jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, • pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*), umożliwiające odpowiednią klasyfikację i ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych. W głównym badaniu klinicznym dla ocenianej interwencji (RATIONALE-302) korzystano z kryteriów CTCAE w wersji 4.03 [28].

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE

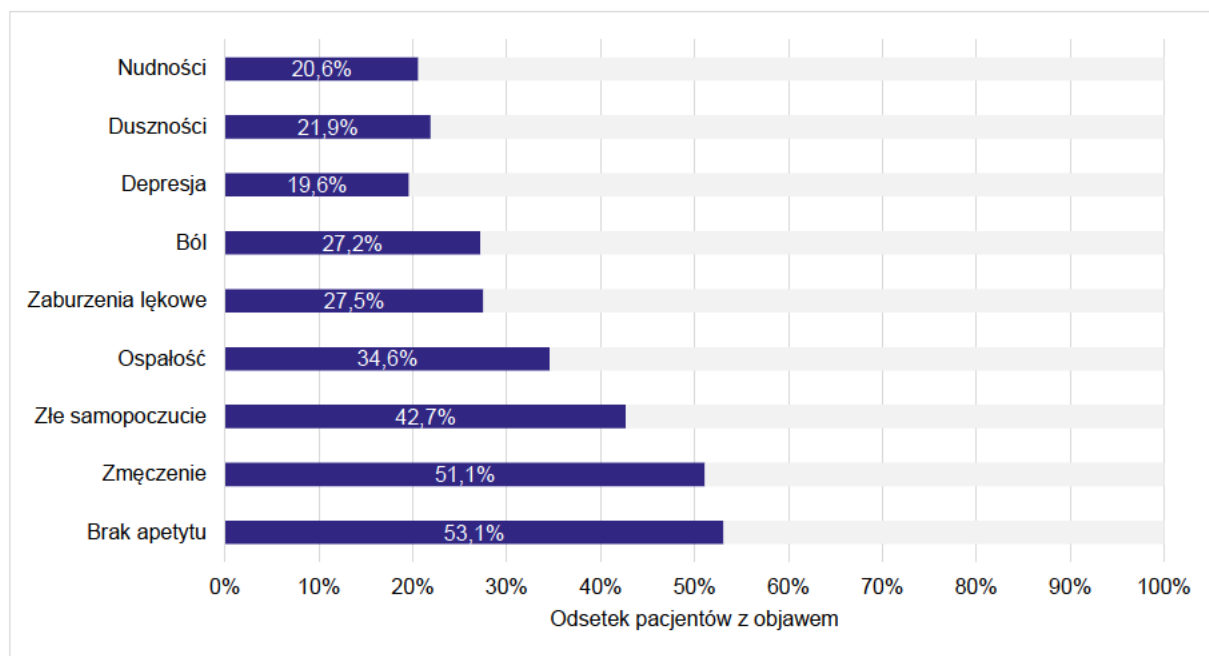
Obciążenie społeczne związane z ESCC manifestuje się przede wszystkim w postaci negatywnych objawów, jakich doświadczają pacjenci w zaawansowanym stadium choroby, a także wpływu na jakość życia pacjentów oraz ich opiekunów.

Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania Davis i wsp., ponad połowa pacjentów z rakiem przełyku raportuje zmniejszenie apetytu oraz zmęczenie, a ponad 40% – złe samopoczucie. Zaburzenia natury

psychicznej, takie jak ciężka depresja lub zaburzenia lękowe odnotowywane są odpowiednio przez 20% i 27,5% chorych (Wykres 4) [30].

Wykres 4.

Odsetek pacjentów raportujących co najmniej jeden ciężki objaw raka przełyku w okresie 6 mies. od diagnozy [30]

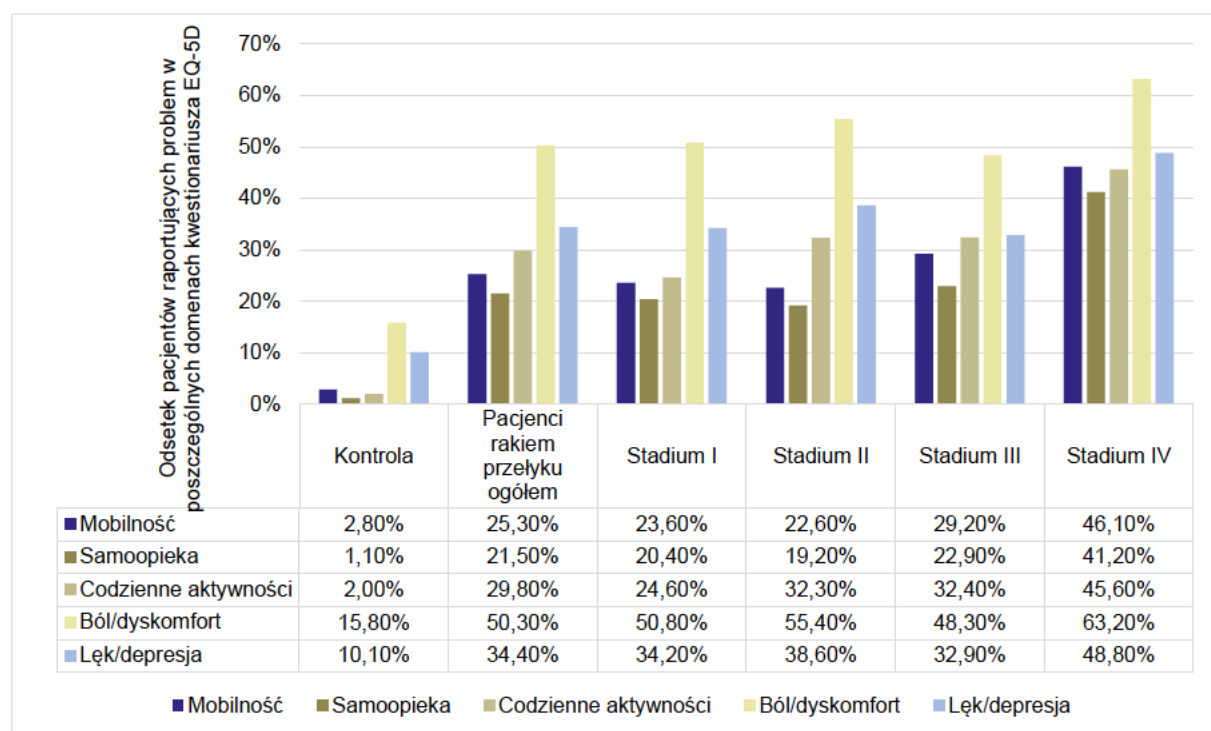


W porównaniu do osób zdrowych, jakość życia pacjentów z rakiem przełyku jest istotnie gorsza. Odsetek pacjentów doświadczających problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D (mobilność, samoopieka, codzienne aktywności, ból/dyskomfort lęk/depresja) jest o 20–25 pp. wyższy u chorych na raka przełyku względem populacji ogólnej, a częstość problemów wpływających na jakość życia wzrasta wraz ze stadiem zaawansowania nowotworu (Wykres 5) [31].

Wśród innych czynników, mających na wpływ jakość życia chorych na ESCC znajdują się rodzaj zastosowanej terapii oraz wiek pacjentów. Przykładowo, w chińskim badaniu Liu 2021 stwierdzono, że czas do pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30/QLQ-OES18 był znacznie dłuższy u pacjentów poddanych ezofagektomii z uzupełniającą chemioterapią w porównaniu do samego leczenia operacyjnego. Istotne różnice odnotowano w domenach pełnienia ról społecznych (16,0 vs 15,0 mies.), funkcjonowaniu poznawczym (20,8 vs 16,3 mies.), społecznym (19,1 vs 12,4 mies.), a także w odniesieniu do objawów, takich jak duszności (18,5 vs 14,6 mies.), dysfagia (13,8 vs 8,2 mies.), dławienie podczas przełykania (20,7 vs 15,1 mies.) oraz suchość w ustach (21,8 vs 17,3 mies.) [32]. Z kolei Tomaszewski i wsp. wykazali, że polscy pacjenci z rakiem przełyku w wieku ≥ 60 lat w porównaniu do < 60 lat cechowali się gorszym nasileniem objawów, takich jak ból i dyskomfort (31,4 vs 15,0 pkt), zmęczenie (55,2 vs 41,9 pkt), nudności i wymioty (30,0 vs 8,3 pkt), utrata apetytu (52,9 vs 28,9 pkt) oraz obniżenie sprawności fizycznej (61,8 vs 45,8 pkt) [33].

Wykres 5.

Odsetek pacjentów raportujących problemy w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D [31]



OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Dane nt. obciążenia ekonomicznego związanego z ESCC pochodzą głównie z krajów azjatyckich, z uwagi na wyższe rozpowszechnienie choroby w tym regionie geograficznym. Przykładowo, prognozuje się, że w Chinach w 2030 r. bezpośrednie koszty związane z rakiem przełyku będą wynosiły 76,4 mld USD, wzrastając ponad 2-krotnie od 2013 r. (33,4 mld USD) [34]. Jak wskazują, dane z rejestru tajwańskiego, koszty opieki nad pacjentem z rakiem przełyku zależą od płci i stadium zaawansowania nowotworu. U mężczyzn w stadium IV koszty bezpośrednie były ponad 3-krotnie wyższe niż u pacjentów w stadium I (22,4 tys. vs 7,0 tys. USD), natomiast wśród kobiet w stadium IV niepełna 2-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentkami w stadium I/II (13,7 tys. vs 7,5 tys. USD) [35].

W odniesieniu do kosztów pośrednich, polskie dane nt. utraconej produktywności wskazują, że w 2022 r. liczba dni absencji z powodu raka przełyku wyniosła ponad 41 tys. i w porównaniu z 2012 r. wzrosła o około 17%. Przekładało się to na prawie 2-krotny wzrost całkowitych kosztów absencji chorobowej z 2,8 mln EUR w 2012 r. do 4,6 mln EUR w 2022 r. Średnia liczba dni absencji chorobowej z powodu raka przełyku pozostawała względnie stała w ostatniej dekadzie i wynosiła około 24–27 dni, a średnie koszty utraconej produktywności przypadające na 1 epizod absencji chorobowej oscylowały wokół 2,0–2,7 tys. EUR (Tabela 5). Tym samym w przeliczeniu na 1 epizod absencji chorobowej, rak przełyku należy uznać za 3. najbardziej kosztoclonną chorobę nowotworową po nowotworach ośrodkowego układu nerwowego i płuc [36].

Należy również zauważyć, że największe koszty u chorych z rakiem przełyku są związane z przedwczesną umieralnością. O ile w 2018 r. koszty związane z absencją chorobową wynosiły około 4,7 mln EUR, o tyle szacowane koszty przedwczesnych zgonów były blisko 10-krotnie wyższe, sięgając 41,4 mln EUR [36].

Powyższe dane wskazują, że rozpoznanie raka przełyku, w tym ESCC związane jest z wysokim obciążeniem zarówno społecznym, jak i ekonomicznym.

Tabela 5.
Utrata produktywności w Polsce z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) [36]

Utrata produktywności	Rok		
	2012	2017	2022
Liczba dni absencji chorobowej	35 146	43 560	41 179
Średnia długość absencji chorobowej w dniach	25,2	26,9	24,2
Liczba dni absencji chorobowej przypadająca na 1 000 pracowników	2,3	2,7	2,5
Koszty absencji chorobowej w tys. EUR	2 835,3	4 055,2	4 589,4
Koszy na epizod absencji chorobowej w EUR	2 036,8	2 506,3	2 693,2

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw i organizacji formułujących wytyczne praktyki klinicznej w zakresie leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów z lat 2015–2025, w których zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ESCC (Tabela 6). W związku z zakresem niniejszego raportu HTA w dalszej części przedstawiono szczegółowy opis zaleceń dla pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym ESCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Tabela 6.
Dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ESCC

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok	Ref.
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu nowotworów układu pokarmowego	2015	[3]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka przełyku	2025	[37]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka przełyku	2022-2025	[5, 38]
Onkopedia DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka przełyku	2024	[39]
AHS (Alberta Health Service)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka przełyku	2021	[40]

Cel leczenia i ogólne zasady postępowania w zaawansowanym rakiem przełyku

Głównym celem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku jest poprawa jakości życia i/lub jego wydłużenie [3]. Wybór drugiej i kolejnych linii leczenia systemowego jest zależny od: stanu sprawności pacjenta, chorób współistniejących, typu histologicznego (płaskonabłonkowy, gruczolowy), spodziewanej toksyczności rozważanej terapii, rodzaju uprzednio stosowanego leczenia, preferencji pacjenta oraz dostępności leku [3, 5].

Poza leczeniem systemowym, u wszystkich pacjentów należy stosować odpowiednią opiekę paliatywną i psychologiczną oraz wsparcie żywieniowe [5]. W leczeniu objawowym, w celu zmniejszenia bólu, krwawień z przełyku i/lub dysfagii, zalecana jest paliatywna radioterapia. Dla utrzymania drożności przełyku można również rozważyć założenie stentów lub terapię fotodynamiczną [40].

Jeśli to możliwe, zalecany jest udział pacjentów w badaniach klinicznych [40].

Leczenie nieoperacyjne, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ESCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi zagranicznymi (NCCN 2025, ESMO 2025, DGHO 2024) **immunoterapia stosowana w monoterapii oparta o przeciwciała anty-PD1 stanowi preferowaną opcję terapeutyczną** w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ESCC u pacjentów uprzednio leczonych systemowo z wykorzystaniem chemioterapii opartej o pochodne platyny [37–39]. **Opcją preferowaną przez najnowsze wytyczne NCCN 2025, ESMO 2025 i DGHO 2024 jest również tislelizumab w monoterapii** [37–39]. Pozostałe wytyczne (PTOK 2015, AHS 2021) nie wymieniają tislelizumabu jako zalecanej opcji terapeutycznej, gdyż zostały opublikowane przed rejestracją tislelizumabu [3, 40]. Wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych przez wytyczne w II i kolejnych liniach leczenia z zakresu immunoterapii wyróżniono także **niwolumab** i **pembrolizumab** w monoterapii. Aktualnie pembrolizumab zalecany jest wyłącznie przez NCCN – jako opcja preferowana i ESMO – jako opcja możliwa do rozważenia, dla chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 10 wg testu CPS, natomiast nie jest on zarejestrowany w warunkach europejskich w leczeniu II linii ESCC.

Wytyczne zagraniczne rekomendują również stosowanie **taksanów w monoterapii** (paklitaksel, docetaksel) lub **irynotekanu** w monoterapii lub skojarzeniu z docetakselem lub cisplatyną [3, 37, 38, 40]. Taksany i irynotekan zalecane są w szczególności, jeżeli we wcześniejszych liniach leczenia zastosowano już przeciwciała anty-PD1, a chorzy cechują się dobrą sprawnością ogólną [37, 38, 40]. Jedynie wytyczne niemieckie nie rekomendują leczenia irynotekaniem oraz taksanami w drugiej linii leczenia. Według wytycznych DGHO 2024, pacjenci którzy doświadczyli progresji choroby w ciągu >3 mies. po skończeniu leczenia pierwszej linii, powinni zostać w następnej kolejności leczeni tym samym schematem, który był stosowany w pierwszej linii albo tislelizumabem / niwolumabem. Taksany lub leczenie wspomagające jest rekomendowane przez wytyczne DGHO 2024 dopiero w III linii leczenia ESCC, po niepowodzeniu leczenia tislelizumabem lub niwolumabem [39]. Wytyczne amerykańskie jako jedyne wyróżniają jako opcję preferowaną skojarzenie fluorouracylu z irynotekaniem ($\pm$ leukoworyna) [37]. Wśród innych opcji wymienianych przez wytyczne znajdują się niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, dostarlimab, entrektytib, larotrektytib, repotrektytib, dabrafenib z trametynibem oraz selperkatynib, przy czym ww. leki pozostają opcją do rozważenia wyłącznie u pacjentów ze specyficznymi mutacjami lub zaburzeniami genetycznymi (Tabela 7) [41].

Wytyczne polskie (PTOK 2015) nie precyzują schematów preferowanego leczenia systemowego u pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym ESCC po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Wskazano jednak, że w ESCC stosuje się schematy podobne jak w gruczolakoraku, dla którego w II linii leczenia u pacjentów w dobrym stanie sprawności należy rozważyć wykorzystanie taksanów lub irynotekanu [3].

Tabela 7.
Rekomendowane schematy / substancje czynne w II linii leczenia ESCC

II i kolejne linie leczenia ESCC	PTOK 2015 [3]	NCCN 2025 [37]	ESMO 2022-2025 [5, 38]	DGHO 2024 [39]	AHS 2021 [40]
Przeciwciała anty-PD1	Tislelizumab	x	✓✓✓ ^a (kat. 1)	✓✓ (IA)	✓✓✓
	Niwolumab	x	✓✓✓ ^a (kat. 1)	✓✓ (IA)	✓✓✓
	Pembrolizumab	x	✓✓✓ ^{a, b, c, d} (kat. 1)	✓ ^{a, b, h} (IA)	x
	Niwolumab + ipilimumab	x	✓ ^c (kat. 2A)	x	x
	Dostarlimab	x	✓ ^c (kat. 2A)	x	x
Chemioterapia (w tym taksany)	Docetaksel	✓✓	✓✓✓ (kat. 1)	✓✓ ^{i, j} (IIB)	x
	Paklitaksel	✓✓	✓✓✓ (kat. 1)	✓✓ ^{i, j} (IIB)	x
	Irynotekan	✓✓	✓✓✓ (kat. 1)	✓✓ ^j (IIB)	x
	Fluorouracyl + irynotekan (± leukoworyna)	x	✓✓✓ (kat. 2A)	x	x
	Irynotekan + cisplatyna	x	✓✓ (kat. 2A)	x	x
	Docetaksel + irynotekan	x	✓✓ (kat. 2B)	x	x
	Entrektytib	x	✓ ^e (kat. 2A)	x	x
	Larotektytib	x	✓ ^e (kat. 2A)	x	x
Inne	Repotrektytib	x	✓ ^e (kat. 2A)	x	x
	Dabrafenib + trametytib	x	✓ ^f (kat. 2A)	x	x
	Selperkatybib	x	✓ ^g (kat. 2A)	x	x

✓✓✓ – opcja preferowana; ✓✓ – opcja zalecana; ✓ – opcja możliwa do rozważenia; x – brak rekomendacji; Siłę rekomendacji, jeżeli była dostępna podawano w nawiasach - NCCN: kat. 1 – jednolity konsensus na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; kat. 2A – jednolity konsensus na podstawie niskiej jakości dowodów naukowych; kat. 2B – konsensus NCCN na podstawie niskiej jakości dowodów naukowych; ESMO: I – dowody naukowe z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania klinicznego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej heterogeniczności; II – małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania kliniczne o niższej jakości metodologicznej (ryzyko błędu systematycznego); A – silne dowody przemawiające za skutecznością i znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody naukowe przemawiające za skutecznością ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie zalecane

a) rekomendowane u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem punktu kontrolnego lub nie stwierdzono progresji nowotworu w trakcie terapii inhibitorem punktu kontrolnego;

b) Opcja preferowana dla nowotworów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 ;

c) Opcja możliwa do rozważenia dla nowotworów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H/dMMR, *mismatch repair deficient*, *microsatellite instability-high*) (kategoria 2A);

d) Opcja możliwa do rozważenia dla nowotworów z wysokim obciążeniem mutacyjnym nowotworu (TMB, *tumor mutational burden*), tj. ≥ 10 mutacji na 1 mln par zasad DNA (kategoria 2A);

e) Dotyczy wyłącznie nowotworów z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK, *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), przy czym repotektytib zalecany u pacjentów nieleczonych uprzednio terapią celowaną na NTRK;

f) Dotyczy wyłącznie nowotworów z mutacją BRAF V600;

g) Dotyczy wyłącznie nowotworów z obecnością fuzji genu RET;

h) Jeżeli zarejestrowany w tym wskazaniu w danym kraju;

i) Wytyczne zalecają taksany, bez wyróżniania konkretnych substancji czynnych;

j) Rekomendowane w II linii u pacjentów z określonym poziomem PD-L1, po uprzedniej terapii przeciwciałami anty-PD-L1. U pacjentów z nieznanym statusem PD-L1 lub u których nie występuje ekspresja PD-L1, substancje czynne rekomendowane są w trzeciej linii leczenia.

Podsumowanie

- **Immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD1 (tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab)** stanowi preferowaną przez najnowsze wytyczne metodę leczenia pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ESCC uprzednio leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny.
- Wśród zalecanych przez wytyczne opcji znajdują się również **taksany** (docetaksel, paklitaksel), **irynotekan** oraz **fluorouracyl w skojarzeniu z irynotekaniem (± leukoworyna)**.
- Inne opcje terapeutyczne są wskazywane przez wytyczne jako opcja do rozważenia dla pacjentów z wybranymi mutacjami i zaburzeniami genetycznymi.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Poniżej przedstawiono aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce dla terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Rozdz. 3) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiażym ESCC, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego i refundacyjnego dla rozważanych substancji czynnych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2).

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w rozważanej populacji pacjentów refundacji obecnie podlegają w ramach:

- programu lekowego: **niwolumab**,
- katalogu chemioterapii: **paklitaksel**, **irynotekan**, **fluorouracyl**, **leukoworyna** oraz **cisplatyna** [6].

Ponadto dane z Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Opdivo dla zbliżonego wskazania refundacyjnego wskazują, że w ramach leczenia szpitalnego refundowany jest również najpewniej **docetaksel** (Tabela 8) [13]. Pozostałe substancje czynne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Refundacja substancji czynnych w ramach katalogu chemioterapii, ma ogólne wskazania refundacyjne dla raków przełyku (ICD-10: C15) i nie jest ograniczona dodatkowymi kryteriami. Z kolei w programie lekowym B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka”, leczenie niwolumabem w II linii leczenia mogą otrzymać pacjenci z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym ESCC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną i spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu. Poza terapiami rekomendowanymi przez wytyczne, w ramach katalogu chemioterapii finansowane w nowotworach przełyku (ICD-10: C15) są ponadto: bleomycyna, doksorubicyna, epirubicyna, kapecytabina, karboplatyna, lanreotyd, i oksaliplatyna [6]. Substancje te jednak nie posiadają rejestracji we wnioskowanym wskazaniu i nie są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej.

Powyższe dane wskazują, że spośród schematów zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, w II linii leczenia ESCC, refundacji w Polsce podlegają: **niwolumab w monoterapii**, **paklitaksel w monoterapii**, **irynotekan w monoterapii**, **fluorouracyl+irynotekan**, **schemat FOLFIRI (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan)**, **irynotekan+cisplatyna**, oraz **docetaksel+irynotekan**.

Tabela 8.

Podsumowanie statusu refundacyjnego produktów leczniczych stosowanych w ESCC [6, 42]

Substancja czynna	Rejestracja w ≥2L ESCC	Refundacja w ≥2L ESCC	Refundowane produkty lecznicze w ESCC
Przeciwciała anty-PD1			
Tislelizumab	TAK	NIE	-
Niwolumab	TAK	TAK (B.58.)	Opdivo
Pembrolizumab	NIE	NIE	-
Ipilimumab	NIE	NIE	-
Dostarlimab	NIE	NIE	-
Chemioterapia			
Docetaksel	NIE	TAK ^a	Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord
Paklitaksel	NIE	TAK (C.47.)	Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxel Kabi, Paclitaxelum Accord
Irynotekan	NIE	TAK (C.35.)	Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi
Fluorouracyl	TAK	TAK (C.26.)	Fluorouracil medac, 5 Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord
Leukoworyna	TAK ^b	TAK (C.0.01, C.0.02)	Calcium folinate Sandoz, Levofolic
Cisplatyna	NIE	TAK (C.11.)	Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe
Inne			
Entrektytib	NIE	NIE ^c	-
Larotektytib	NIE	NIE ^c	-
Dabrafenib	NIE	NIE	-
Trametytib	NIE	NIE	-
Selperkatybib	NIE	NIE	-

B – program lekowy, C – katalog chemioterapii;

a) Według danych NFZ opublikowanych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT, pacjenci z rozpoznaniem ICD-10:C15 leczeni są w Polsce docetakselem w ramach chemioterapii, co zostało potwierdzone również przez eksperta klinicznego. Oznacza to, że leczenie docetakselem finansowane jest w ramach hospitalizacji, na co wskazuje także stosunkowo niska cena preparatu leczniczego [6, 13];

b) W terapii cytotoksycznej w skojarzeniu z 5-fluorouracylem;

c) Entrektytib i larotektytib są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin”.

4.2.Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnoszących się do finansowania tislelizumabu. W tym celu przeprowadzono przeszukanie stron internetowych agencji krajowej (AOTMiT) oraz zagranicznych tj. z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Australijska agencja HTA (PBAC) rekomenduje finansowanie tislelizumabu w ogólnej populacji pacjentów z rakiem przełyku lub żołądka, niezależnie od linii leczenia, poziomu ekspresji PD-L1 i statusu HER2 (jeśli dotyczy).

Z kolei agencja HAS opublikowała negatywną rekomendację w sprawie zasadności finansowania tislelizumabu w leczeniu populacji docelowej. Swoją decyzję agencja HAS argumentuje tym, że nie zostały przedstawione porównania dla podgrupy obejmującej pacjentów leczonych tislelizumabem w II linii, którzy uprzednio nie kwalifikowali się do immunoterapii oraz dla pacjentów uprzednio leczonych immunoterapią. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż w chwili wydania rekomendacji, we Francji immunoterapia w II linii leczenia ESCC była nierefundowana, przez co nie była rozważana jako komparator dla tislelizumabu [43].

Brytyjska agencja NICE na swojej stronie podała informację o rozpoczęciu procesu oceny zasadności finansowania, który obecnie jest w toku, nie podano jednak spodziewanego terminu wydania rekomendacji [44] (Tabela 9).

Tabela 9.
Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące tislelizumabu (Tevimbra®) w leczeniu ESCC

AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
BR	W toku [44]	BR	BR	PR [45]	NR [43]	BR

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; stan aktualny na: 10.03.2025 r.

4.3. Proponowany program lekowy

Tabela 10.

Proponowany program lekowy B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
Indeks wykorzystanych skrótów: ESCC - ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>, płaskonabłonkowy rak przełyku		
W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami: 1) tislelizumab. Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) obejmuje: 1) leczenie tislelizumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych <i>platyny</i> (II linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej <i>platyny</i> a) progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia lub b) progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii. Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej;	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku 2. Dawkowanie 2.1. tislelizumab w monoterapii Zalecana dawka tislelizumabu: 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczanie stężenia glukozy; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie poziomu sodu, potasu 9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej 10) oznaczenie poziomu fT4 i TSH; 11) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 12) elektrokardiografia (EKG); 13) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); 14) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia glukozy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZĘŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO		
2) histologicznie potwierdzony: - rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG; 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 9) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 11) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie <i>tislelizumabem</i> trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: 12 tygodni w przypadku leczenia <i>tislelizumabem</i> w monoterapii		4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia sodu i potasu 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej 9) oznaczenie wolnej T4 i TSH 10) EKG Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 8 tygodni w zależności od sytuacji klinicznej. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: - całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, - stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu - gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; - uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
3. Kryteria wyłączenia 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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.

5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka we wnioskowanej populacji została opracowana na podstawie dostępnych w przestrzeni publicznej informacji nt. leków stosowanych w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” i refundowanych w ramach katalogu chemioterapii [REDACTED]

5.1. Dane publiczne

Program lekowy

Od marca 2023 r. polscy pacjenci z ESCC, spełniający zdefiniowane kryteria włączenia mają możliwość leczenia niwolumabem w monoterapii w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka”.

Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym ESCC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną i u których stwierdzono:

- progresję nowotworu lub nieakceptowalną toksyczność podczas ww. chemioterapii prowadzącą do przerwania leczenia lub
- progresję nowotworu po zakończeniu leczenia

oraz spełniają następujące kryteria kwalifikacji:

- wiek 18 lat i powyżej,
- histologicznie potwierdzony ESCC w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym,
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST,
- sprawność w stopniu 0–1 skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),
- brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca,
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii,
- brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną ChPL;
- nieobecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);

- nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią [6].

Według zapisów programu lekowego, stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza jej ponowne wykorzystanie. Leczenie w programie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy, zgodnie z kryteriami wyłączenia, które obejmują m.in. progresję choroby nowotworowej, istotne pogorszenie jakości życia, wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, objawów nadwrażliwości, chorób lub stanów, uniemożliwiających dalsze prowadzenie leczenia, a także pogorszenie stanu sprawności ogólnej do stopnia 2–4 wg skali ECOG [6].

W 2023 r. niwolumabem w ramach programu lekowego było 293 pacjentów, przy czym liczba ta obejmuje wszystkie wskazania dla niwolumabu w rakach przełyku, w tym leczenie uzupełniające do leczenia radykalnego oraz leczenie systemowe I linii [6, 46].

Publiczne dane nt. chemioterapii (dane z AWA)

U pacjentów niekwalifikujących się do programu, np. ze względu na wcześniejsze stosowanie immunoterapii lub konieczność zastosowania odstępu czasowego (>14 dni) z uwagi na stosowanie steroidoterapii, alternatywą pozostaje refundowana chemioterapia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Opdivo® (zlecenie 167/2021), z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2020 r. u pacjentów z rakiem przełyku (ICD-10:C15) jako głównym lub współistniejącym rozpoznaniem w ramach chemioterapii stosowano: kapecytabinę, karboplatinę, cisplatinę, docetaksel, doksorubicynę, epirubicynę, fluorouracyl, irynotekan, metotreksat, mitomycynę, paklitaksel (Tabela 11). Należy jednak zwrócić uwagę, iż w dostępnych danych NFZ nie podano szczegółów nt. linii leczenia oraz typu histologicznego raka przełyku, w ramach których stosowane były wszystkie ww. substancje czynne, przy czym spośród ww. leków zalecane przez polskie i zagraniczne wytyczne są wyłącznie docetaksel, paklitaksel, irynotekan, fluorouracyl i cisplatyna. Ankietowany przez AOTMiT ekspert (prof. dr hab. Jarosław Reguła) wskazał natomiast, że w leczeniu ESCC stosuje się pochodne platyny z/bez fluopropirymidyny oraz taksany w monoterapii, przy czym ww. terapia skojarzona wykorzystywana jest przede wszystkim w I linii leczenia. Wobec powyższego jako komparatory dla niwolumabu w II linii leczenia ESCC wybrano monoterapię taksanami (docetaksel, paklitaksel) lub irynotekanem. Wybór ten został zaakceptowany przez analityków AOTMiT i uznany za prawidłowy oraz nie wskazano konieczności porównania z innymi komparatorami [13].

Tabela 11.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10: C15) stosujących poszczególne substancje czynne w ramach chemioterapii (dane NFZ) [13]

Fluorouracyl	Cis-platyna	Paklitaksel	Karboplatyna	Irynotekan	Doce-taksel	Kapcytabina	Epirubicyna	Doksorubicyna	Metotreksat	Mitomycyna
523	388	377	239	87	52	19	18	12	3	2

Podsumowując, powyższe dane wskazują, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosowany jest przede wszystkim **niwolumab w monoterapii**, rzadziej natomiast **taksany w monoterapii (docetaksel, paklitaksel)** oraz **irynotekan w monoterapii**.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorem w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [47, 48].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, preferowaną metodą postępowania u pacjentów z wnioskowanej populacji jest immunoterapia oparta o przeciwciała anty-PD1. Obecnie w Polsce refundacji podlega jedno przeciwciała anty-PD1 – **niwolumab stosowany w monoterapii** w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka”. Ze względu na fakt, iż kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w programie są zbliżone do wnioskowanego wskazania, **monoterapia niwolumabem będzie stanowiła główny komparator dla tislelizumabu w analizach HTA.**

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia niwolumabem w ramach programu B.58, leczeniem z wyboru pozostaje chemioterapia. Zgodnie z wytycznymi, dostępnymi publicznie danymi nt. aktualnej praktyki klinicznej oraz opiniami ekspertów (Rozdz. 5) w II linii leczenia ESCC we wnioskowanym wskazaniu (wobec braku możliwości zastosowania niwolumab) wykorzystywane są wyłącznie taksany w monoterapii (paklitaksel, docetaksel) i irynotekan w monoterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

Inne terapie finansowane w ramach katalogu chemioterapii w ogólnym wskazaniu leczeniu raka przełyku (ICD-10: C15) zostały wykluczone z grona komparatorów z uwagi na fakt, iż nie posiadają rejestracji oraz nie są zalecane przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, a związku z tym jeżeli są stosowane, to najpewniej w przypadku innych podtypów histologicznych raka przełyku.

Podsumowując, komparatorami w analizach HTA dla tislelizumabu będą:

- niwolumab w monoterapii oraz
- chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej (szczegóły Tabela 13).

Tabela 13.
Schematy chemioterapii stosowane i refundowane w warunkach polskich oraz schematy chemioterapii stosowane w badaniu RATIONALE-302

	Schematy chemioterapii stosowane w badaniu RATIONALE-302
	TAK
	TAK
	TAK
	NIE
•	

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

POPULACJA

Dorośli pacjenci w II linii leczenia z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3).

INTERWENCJA

Tislelizumab (Tevimbra®) w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- niwolumab w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
- chemioterapia standardowa, zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe związane z:

- przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*),
- przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*),
- odpowiedzią na leczenie (ORR, *overall response rate*), w tym:
 - czasem trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*),
- jakością życia (HRQoL, *health related quality of life*),
- bezpieczeństwem.

METODYKA

- Randomizowane badania kliniczne,
- Nierandomizowane badania kliniczne,
- Badania opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną (RWD – *real world data*),
- Przeglądy systematyczne,
- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

8. Charakterystyka ocenianych interwencji

8.1. Tislelizumab

Grupa farmakokinetyczna

Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09 [7].

Mechanizm działania

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 skierowanym przeciwko PD-1, który wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacnia funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych w warunkach *in vitro* [7].

Wskazania do stosowania

Tislelizumab (produkt leczniczy Tevimbra®) **w monoterapii jest wskazany, w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny** [7]. Pozostałe wskazania dla leku Tevimbra® obejmują płaskonabłonkowego raka przełyku w pierwszej linii leczenia, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego [7].

Dawkowanie

Leczenie tislelizumabem musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów. Zalecana dawka tislelizumabu (Tevimbra®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tyg. Terapię należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych o charakterze immunologicznym należy wstrzymać lub zaprzestać podawanie tislelizumabu, zgodnie z szczegółowymi informacjami zawartymi w ChPL [7].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [7].

Działania niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych tislelizumabem w monoterapii przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z ESCC leczonych tislelizumabem w monoterapii [7]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	Zapalenie płuc o etiologii zakaźnej, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, kaszel, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zmniejszony apetyt, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Często (≥1/100 do <1/10)	małopłytkowość, neutropenia, limfopenia, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, duszność, zapalenie płuc, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, ból stawów, ból mięśni, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, reakcje związane z infuzją

Status rejestracyjny

Tislelizumab (produkt leczniczy Tevimba®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 września 2023 r. we wskazaniu, obejmującym **leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym ESCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny** [7, 49]. W Stanach Zjednoczonych tislelizumab został zarejestrowany 13 marca 2024 r. w tym samym wskazaniu [50]. Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego zastosowania (Rpz) [42].

Status refundacyjny

Tislelizumab (produkt leczniczy Tevimbra®) aktualnie **nie podlega finansowaniu ze środków publicznych** w leczeniu ESCC [6].

Preparaty dostępne w Polsce (podmiot odpowiedzialny)

- Tevimbra®, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Beigene Ireland Limited) [7]

8.2.Niwolumab

Grupa farmakokinetyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01 [26].

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G4, które wiąże się z receptorem PD-1, a następnie blokuje jego oddziaływanie z ligandami – PD-L1 i PD-L2. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 [26].

Wskazania do stosowania

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) **w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.** Dodatkowo, niwolumab jest wskazany w leczeniu I linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego ESCC lub z przerzutami w terapii skojarzonej z chemioterapią lub ipilimumabem, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-1 na komórkach guza $\geq 1\%$ [26].

Pozostałe wskazania niwolumabu obejmują: czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka szyi i głowy, raka urotelialnego, raka jelita grubego, w tym odbytnicy, gruczolakoraka żołądka, raka połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku [26].

Dawkowanie

Leczenie niwolumabem (Opdivo®) powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów. Zalecana dawka niwolumabu w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku wynosi 240 mg co 2 tyg. Leczenie niwolumabem należy kontynuować do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [26].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Opdivo® [26].

Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (Tabela 15).

Tabela 15.

Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii [26]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	zakażenie górnych dróg oddechowych, limfocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, reakcja związana z wlewnem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Status rejestracyjny

Niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 czerwca 2015 r., a ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 kwietnia 2020 r. Ponadto, produkt leczniczy Opdivo® został zarejestrowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka przełyku u pacjentów po uprzednim leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną 20 listopada 2020 r. Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [26, 42, 51].

Status refundacyjny

Niwolumab (Opdivo®) w monoterapii jest finansowany ze środków publicznych u dorosłych z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym ESCC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” od listopada 2022 r. Oprócz powyższego, refundacji w ramach programu lekowego B.58. podlega również leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę (I linia leczenia) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym ESCC z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia). Dodatkowo, niwolumab jest refundowany w innych wskazaniach w ramach programów lekowych: B.4., B.6., B.10., B.52., B.58., B.59., B.77. oraz B.141.FM. [6].

Preparaty dostępne w Polsce (podmiot odpowiedzialny)

- Opdivo®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) [42].

8.3. Chemioterapia standardowa

Z uwagi na stanowisko ekspertów klinicznych (Rozdz. 5), ramię kontrolne badania RATIONALE-302 zostało uznane za reprezentatywne dla chemioterapii standardowej, która jest stosowana w leczeniu populacji docelowej w warunkach polskich. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii standardowej, w badaniu RATIONALE-302 (Tabela 16), natomiast pozostałe substancje czynne opisano w Aneksie (Aneks A A.2, Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 16.
Podsumowanie statusu refundacyjnego terapii standardowej wykorzystywanej w leczeniu ESCC [6, 42, 46]

Substancja czynna	Refundacja w ESCC (zał. katalogu chemioterapii)	Preparaty refundowane	Odpłatność pacjenta	Wskazanie rejestracyjne w ESCC (ICD-10: C15)	Kat. dost.
Paklitaksel	TAK (C.47.)	Paclitaxel-Ebewe	bezpłatnie	NIE	Rp
		Paclitaxel Kabi			Rp
		Paclitaxelum Accord			Lz
Docetaksel	TAK ^a	Docetaxel-Ebewe	bezpłatnie	NIE	Rp
		Docetaxel Accord			Rpz
Irynotekan	TAK (C.35.)	Irinotecan Accord	bezpłatnie	NIE	Lz
		Irinotecan Kabi			Rp

a) Refundacja w ramach hospitalizacji pacjentów

9. Bibliografia

1. Global Cancer Observatory. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/en> (6.9.2024).
2. Anna Mokrawiecka, Ewa Małecka-Wojcieszko, Wojciech M. Wysocki. Rak przełyku Interna Szczeklika 2023.
3. Potemski P, Polkowski W. (2015) PTOK (2015). Nowotwory układu pokarmowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (19.4.2024).
4. Matz M et al., the CONCORD Working Group. (2023) Worldwide trends in esophageal cancer survival, by subsite, morphology, and sex: an analysis of 696,974 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Cancer Communications* 43(9):963–980.
5. Obermannová R et al. (2022) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 33(10):992–1004.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (14.1.2024).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tevimbra (INN-tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (10.1.2025).
8. Arnold M. (2020) Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69(9):1564–1571.
9. Napier K. (2014) Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *WJGO* 6(5):112.
10. Oesophagus. Global Cancer Observatory. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf> (24.4.2024).
11. Szumiło J. (2013) Rak płaskonabłonkowy przełyku. *Polish Journal of Pathology* 64(4):s1–s9.
12. SEER Explorer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html> (24.4.2024).
13. AOTMiT. (2021) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”. Nr: OT.4231.68.2022. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/167/AWA/167_AWA_4231.60.2021_Opdivo_BIP_R_EOPTR.pdf (8.5.2024).
14. Didkowska J et al. (2023) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 r. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf (24.4.2024).
15. Businello G et al. (2020) The Pathologic and Molecular Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis. *Cancers* 12(8):2160.
16. Park D et al. (2024) Advancing Esophageal Cancer Treatment: Immunotherapy in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Cancers* 16(2):318.
17. Mokrawiecka A, Małecka-Wojcieszko E, Wysocki W. (2023) Rak przełyku. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.3>. (23.4.2024).
18. Kotynia J, Małecka-Wojcieszko E. (2023) Dysfagia i odynofagia. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.12.#73714> (23.4.2024).
19. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. (2017) 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 6(2):119–130.
20. ICBP SURVMARK-2. Dostęp: https://gco.iarc.who.int/survival/survmrk/visualizations/viz7/?mode=%22bar%22&sub_mode=%22ages%22&period=%221%22&cancer=%22OESO_SQA%22&country=%22Australia%22&gender=0&stage=%22SEER%22&age_group=%2215-99%22&show_ci=%22%22&groupby=%22country%22 (25.4.2024).
21. Ghazy HF et al. (2022) Metastatic Esophageal Carcinoma: Prognostic Factors and Survival. *J Gastrointest Canc* 53(2):446–450.
22. Eloubeidi MA et al. (2002) Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: The importance of tumor length and lymph node status. *Cancer* 95(7):1434–1443.
23. Aghcheli K et al. (2011) Prognostic Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma—A Population-Based Study in Golestan Province, Iran, a High Incidence Area. *PLoS ONE* 6(7):e22152.

24. Lam AK (red.). Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Methods and Protocols. Tom 2129. New York, NY 2020.
25. Zhang L et al. (2022) Tislelizumab: A Modified Anti-tumor Programmed Death Receptor 1 Antibody. *Cancer Control* 29:107327482211112.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo (INN-nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (10.1.2025).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda (INN-pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (10.1.2025).
28. Shen L et al. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 40(26):3065–3076.
29. Eisenhauer EA et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
30. Davis LE et al. (2020) Patient-reported symptoms following diagnosis in esophagus cancer patients treated with palliative intent. *Diseases of the Esophagus* 33(8):doz108.
31. Liu Q et al. (2018) Health-related quality of life of esophageal cancer patients in daily life after treatment: A multicenter cross-sectional study in China. *Cancer Medicine* 7(11):5803–5811.
32. Liu S et al. (2021) Health-related quality of life and treatment modality among esophageal squamous cell carcinoma survivors: A prospective study using time to deterioration model analysis. *Journal of Surgical Oncology* 123(1):156–163.
33. Tomaszewski KA. (2013) Main influencing factors and health-related quality of life issues in patients with oesophago-gastric cancer – as measured by EORTC tools. *Współczesna Onkologia* 3:311–316.
34. Li Y et al. (2022) The Disease and Economic Burdens of Esophageal Cancer in China from 2013 to 2030: Dynamic Cohort Modeling Study. *JMIR Public Health Surveill* 8(3):e33191.
35. Lai WW et al. (2020) Lifetime risks, expected years of life lost, and cost-per-life year of esophageal cancer in Taiwan. *Sci Rep* 10(1):3722.
36. Łyszczarz B. (2024) Productivity losses from short-term work absence due to neoplasms in Poland. *Sci Rep* 14(1):3289.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (version 1.2025). Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433> (5.3.2025).
38. Obermannová RL, Leong T. (2025) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 10(2):104134.
39. Lorenez et al. Onkopedia (2024). Esophageal Cancer. Dostęp: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/esophageal-cancer/@@guideline/html/index.html> (14.1.2025).
40. Alberta Health Services (2021). Esophageal Cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf> (19.4.2024).
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (2024). Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433> (19.4.2024).
42. Rejestr Produktów Leczniczych (RPL). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (19.4.2024).
43. HAS (2024). Avis sur les médicaments. Tislélizumab. Tevimbra 100 mg. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20900_TEVIMBRA_PIC_INS_AvisDef_CT20900.pdf (15.1.2025).
44. NICE (2024). Technology appraisal guidance. Tislelizumab for previously treated advanced oesophageal squamous cell cancer [ID4070]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11042> (29.4.2024).
45. PBAC 2024. Tislelizumab, Solution concentrate for IV infusion 100 mg in 10 mL, Tevimbra®, BeiGene Aus Pty Ltd. (Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/tislelizumab-psd-nov-2024.pdf> (10.3.2025).
46. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (19.4.2024).
47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu

- medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
48. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
49. Zestawienie decyzji Unii Europejskiej w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w okresie od dnia 1 września 2023 r. do dnia 30 września 2023 r. Dostęp: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=OJ:C_202300298 (22.4.2024).
50. FDA (2024). Tevimbra. Precibing information. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761232Orig1s000lbl.pdf (6.5.2024).
51. EMA (2024). Opdivo. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (22.4.2024).

10. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Częstość występowania poszczególnych typów histologicznych raka przełyku w zależności od kraju [4]	8
Tabela 2.	Wskaźniki epidemiologiczne dla raka przełyku (dane GLOBOCAN 2022) [1]	9
Tabela 3.	Zapadalność i umieralność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) (dane KRN) [14]	11
Tabela 4.	Kryteria odpowiedzi RECIST 1.1. [29]	19
Tabela 5.	Utrata produktywności w Polsce z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) [36]	22
Tabela 6.	Dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia ESCC	23
Tabela 7.	Rekomendowane schematy / substancje czynne w II linii leczenia ESCC	25
Tabela 8.	Podsumowanie statusu refundacyjnego produktów leczniczych stosowanych w ESCC [6, 42]	28
Tabela 9.	Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące tislelizumabu (Tevimbra®) w leczeniu ESCC	29
Tabela 10.	Proponowany program lekowy B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)	30
Tabela 11.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ICD-10: C15) stosujących poszczególne substancje czynne w ramach chemioterapii (dane NFZ) [13]	35
Tabela 12. [Redacted]		
Tabela 13.	Schematy chemioterapii stosowane i refundowane w warunkach polskich oraz schematy chemioterapii stosowane w badaniu RATIONALE-302	38
Tabela 14.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z ESCC leczonych tislelizumabem w monoterapii [7]	41
Tabela 15.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii [26]	43
Tabela 16.	Podsumowanie statusu refundacyjnego terapii standardowej wykorzystywanej w leczeniu ESCC [6, 42, 46]	44
Tabela 17.	Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka przełyku [19]	49
Tabela 18.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla ESCC [19]	50
Tabela 19.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w ≥II linii leczenia ESCC [6, 42, 46]	51
Tabela 20.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny innych substancji refundowanych w raku przełyku w katalogu chemioterapii (ICD-10: C15) [6, 42, 46]	54

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Uproszczony schemat patogenezy ESCC [11, 15, 16]	13
Rysunek 2.	Mechanizm działania przeciwciał z grupy anty-PD-1	18

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności i umieralności na raka przełyku w zależności od płci (GLOBOCAN 2022) [1]	10
Wykres 2.	Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności na ESCC w zależności od grupy wiekowej w latach 2000–2021 (dane SEER) [12]	10
Wykres 3.	Rokowanie w zależności od stadium ESCC (dane ICBP SURVMARK-2) [20]	15
Wykres 4.	Odsetek pacjentów raportujących co najmniej jeden ciężki objaw raka przełyku w okresie 6 mies. od diagnozy [30]	20
Wykres 5.	Odsetek pacjentów raportujących problemy w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D [31]	21

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Ocena stopnia zaawansowania ESCC

Tabela 17.
Klasyfikacja TNM 8 edycja UICC dla raka przełyku [19]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny (cecha T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in-situ</i>) dysplazja wysokiego stopnia
T1a	Guz nacieka błazkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej
T1b	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka przydanek przełyku
T4a	Guz nacieka opłucną, osierdzie, przeponę, żyłę nieparzystą lub otrzewną
T4b	Guz nacieka aortę, trzon kręgu, tchawicę
Regionalne węzły chłonne (cecha N)	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Zajęte 1–2 regionalne węzły chłonne
N2	Zajętych 3–6 regionalnych węzłów chłonnych
N3	Zajętych 7 lub więcej regionalnych węzłów chłonnych
Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Tabela 18.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego dla ESCC [19]

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja kliniczna (cTNM)			Stopień zaawansowania	Klasyfikacja patologiczna (pTNM)		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0	IA	T1a	N0	M0
				IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0-1	M0	IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0	IIB	T1	N1	M0
					T3	N0	M0
	III	T1-2	N2	M0	IIIA	T1	N2
T2						N1	M0
T3		N1-2	M0	IIIB	T2	N2	M0
					T3	N1-2	M0
					T4a	N0-1	M0
IVA	T4a, T4b	N2	M0	IVA	T4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0		T4b	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0		T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1	IVB	T1-4	N0-3	M1

A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 19.

Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w ≥II linii leczenia ESCC [6, 42, 46]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w ESCC	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w ≥2 linii leczenia ESCC (poziom odpłatności)
Immunoterapia					
Tislelizumab	Tevimbra	Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym ESCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Rpz	NIE (100%)
Niwolumab	Opdivo	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym ESCC lub z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny lub w skojarzeniu z ipilimumabem / chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny w I linii leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego ESCC lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Rpz	WRL B.58. (bezpłatny)
Pembrolizumab	Keytruda	W leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (25 mg/ml)	Rpz	NIE (100%)
Ipilimumab	Yervoy	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%	Jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (5 mg/ml)	Rpz	NIE (100%)
Dostarlimab	Jemperli	Brak wskazania w ESCC	Roztwór do infuzji (50 mg/ml)	Rpz	NIE (100%)
Chemioterapia^a					
Docetaksel	Docetaxel Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg/ml)	Rpz	TAK (bezpłatny) ^b

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w ESCC	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w ≥2 linii leczenia ESCC (poziom odpłatności)
Paklitaksel	Docetaxel-Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Rp	TAK (bezpłatny) ^b
	Paclitaxelum Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (6 mg/ml)	Lz	WLR C.47. (bezpłatny)
	Paclitaxel-Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (6 mg/ml)	Rp	
	Paclitaxel Kabi	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (6 mg/ml)	Rp	
Irynotekan	Irinotecan Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg/ml)	Lz	WLR C.35. (bezpłatny)
	Irinotecan Kabi	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg/ml)	Rp	
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord	Leczenie zaawansowanego raka przełyku	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (50 mg/ml)	Rp	WLR C.26. (bezpłatny)
	5 Fluorouracil-Ebewe	Leczenie nowotworów złośliwych	Roztwór do wstrzykiwań i infuzji (1000 mg. 500 mg)	Rp	
	Fluorouracil medac	Brak wskazania w ESCC	Roztwór do wstrzykiwań (50 mg/ml)	Rp	
Leukoworyna	Calcium folinate Sandoz	Wskazany z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej	Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji (10 mg/ml)	Rp	WLR C.0.02 (bezpłatny)
	Levofolic		Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji (50 mg/ml)	Rp	WLR C.0.01 (bezpłatny)
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (1 mg/ml)	Rp	WLR C.11. (bezpłatny)
	Cisplatin-Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (1 mg/ml)	Rpz	
Inne					
Entrektytib	Rozlytrek	Brak wskazania w ESCC	Kapsułki twarde (100 mg, 200 mg)	Rpz	NIE (100%)
Larotektytib	Vitrakvi	Brak wskazania w ESCC	Kapsułki twarde (25 mg, 100 mg) lub roztwór doustny (20 mg/ml)	Rp	NIE (100%)
Repotektytib	Augtyro	Leczenie zaawansowanych guzów litych wykazujących ekspresję fuzji genu NTRK	Kapsułki twarde (40 mg, 160 mg)	Rpz	NIE (100%)
Dabrafenib	Tafinlar	Brak wskazania w ESCC	Kapsułki twarde (50 mg, 75 mg)	Rpz	NIE (100%)
Trametytib	Mekinist	Brak wskazania w ESCC	Tabletki powlekane (0,5 mg, 2 mg)	Rpz	NIE (100%)
Selperkatybib	Retsevmo	Brak wskazania w ESCC	Kapsułki twarde (40 mg, 80 mg)	Rpz	NIE (100%)

STAN na: 14 stycznia 2025 r. **Brak refundacji**; **standardowa refundacja**; refundacja rozliczana w ramach hospitalizacji.

KD – kategoria dostępności

a) Status rejestracyjny i refundacyjny chemioterapii ograniczono do preparatów refundowanych.

b) W ramach leczenia szpitalnego.

Tabela 20.

Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny innych substancji refundowanych w raku przełyku w katalogu chemioterapii (ICD-10: C15) [6, 42, 46]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w ESCC	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w ESCC (poziom odpłatności)
Kapecytabina	Capecitabine Accord	Brak wskazania w ESCC	Tabletki powlekane (150 mg, 300 mg, 500 mg)	Rpz	WLR C.5.b (bezpłatny)
	Capecitabine Glenmark	Brak wskazania w ESCC	Tabletki powlekane (150 mg, 500 mg)	Rpz	
	Capecitabinum Glenmark	Brak wskazania w ESCC	Tabletki powlekane (150 mg, 500 mg)	Rpz	
	Ecansya	Brak wskazania w ESCC	Tabletki powlekane (150 mg, 500 mg)	Rpz	
Karboplatyna	Carbomedac	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Lz	WLR C.6. (bezpłatny)
	Carboplatin Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Lz	
	Carboplatin-Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg/ml)	Rp	
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml)	Lz	WLR C.20. (bezpłatny)
	Doxorubicin Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (10/50/100/200 mg/ml)	Rp	
Epirubicyna	Epirubicin Accord	Brak wskazania w ESCC	Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (2 mg/ml)	Lz	WLR C.23. (bezpłatny)
	Epirubicin-Ebewe	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml)	Lz	
Oksaliplatyna	Oxaliplatinum Accord	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (5 mg/ml)	Lz	WLR C.46.b (bezpłatny)
	Oxaliplatin Kabi	Brak wskazania w ESCC	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (5 mg/ml)	Lz	
Bleomycyna	Bleomedac	Brak wskazania w ESCC	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	Lz	WLR C.3. (bezpłatny)
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Brak wskazania w ESCC	Roztwór do wstrzykiwań (90 mg, 120 mg)	Rp	WLR C.37.a (bezpłatny)

STAN na: 14 stycznia 2025 r. **Brak refundacji**; **standardowa refundacja**; refundacja rozliczana w ramach hospitalizacji.

KD – kategoria dostępności