

Analiza Problemu Decyzyjnego

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny
w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego
gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73

Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 sierpnia 2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16)	16
2.1.1 Etiologia, patofizjologia i klasyfikacje	16
2.1.2 Obraz kliniczny	20
2.1.3 Rozpoznanie i ocena zaawansowania	20
2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie.....	23
2.1.5 Epidemiologia.....	24
2.2 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	28
2.3 Wpływ choroby na jakość życia.....	32
2.4 Leczenie.....	33
2.4.1 Wytyczne kliniczne.....	35
2.4.2 Finansowanie leczenia	46
2.5 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	48
3 Wybór populacji docelowej.....	50
4 Liczebność populacji docelowej	52
5 Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny	54
5.1 Charakterystyka produktów leczniczych	55
5.1.1 Pembrolizumab	55
5.1.2 5-florouracyl.....	69
5.1.3 Cisplatyna.....	73
5.1.4 Oksaliplatyna	76
5.1.5 Kapecytabina.....	78
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	82
6 Rekomendacji agencji HTA	83
6.1 Rekomendacje AOTMiT	83

6.2	Rekomendacje zagraniczne	83
7	Dobór komparatorów.....	88
8	Dobór punktów końcowych	90
9	Zakres analiz.....	93
9.1	Analiza kliniczna	93
9.2	Analiza ekonomiczna	95
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	96
10	Załączniki.....	98
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 98	
10.2	Opis komparatora – chemioterapia zawierająca fluoropirymidynę i pochodne platyny	101
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	101
10.3	Opis komparatora – niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny	102
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	114
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka	115
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	135
10.6	Wnioskowany program lekowy	149
	Wkład autorów w opracowanie raportu	163
	Spis Tabel	164
	Piśmiennictwo	166

Wykaz skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAPOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLDN 18.2	Klaudyna 18.2
CPS	Skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. <i>Combined Positivity Score</i>)
DALY	Lata życia z uwzględnieniem niesprawności (z ang. <i>Disability Adjusted Life Years</i>)
DCF	Docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl
dMMR	Deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair Deficient</i>)
ECF	Epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl
ECX	Epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMR	Mukozektomia endoskopowa (z ang. <i>Endoscopic Mucosal Resection</i>)
ESD	Dyssekcja podśluzówkowa (z ang. <i>Endoscopic Submucosal Dissection</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FOLFOX	Kwas folinowy + 5-FU (5-fluorouracyl) + oksaliplatyna
FUP	Fluorouracyl + cisplatyna
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GC	Rak żołądka (z ang. <i>Gastric Cancer</i>)
GEJ	Połączenie żołądkowo – przełykowe (z ang. <i>Gastro-Oesophageal Junction</i>)
GEMCAD	<i>El Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestiv</i>

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDGC	Dziedziczny rozlany rak żołądka (z ang. <i>Hereditary Diffuse Gastric Cancer</i>)
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HRQoL	Jakość życia związaną ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICIs	inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBI	Obrazowanie wąskopasmowe (z ang. <i>Narrow Band Imaging</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor 1</i>)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PGBnRŻ	Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChO	Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
S-1	Tegafur + gimeracyl + oteracyl
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TChP	Towarzystwo Chirurgów Polskich

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

TK	Tomografia komputerowa
TPS	wskaźnik odsetka komórek nowotworowych (z ang. <i>tumor proportion score</i>)
TTD	<i>El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos</i>
USG	Ultrasonografia
WCGCCC	<i>Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
XP	Kapecytabina + cisplatyna
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania finansowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Komórki nowotworowe zazwyczaj rozwijają się w okolicy wpustu żołądka, w miejscu połączenia z przełykiem tj. połączenie żołądkowo-przełykowego (GEJ, z ang. *gastro-oesophageal junction*), a także w dnie żołądka. W regulacji wzrostu nowotworów, w tym raka żołądka, kluczową rolę odgrywa układ odpornościowy gdzie jednym z mechanizmów oporności immunologicznej, który mogą wykorzystywać komórki nowotworowe w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej, jest aktywacja szlaku PD-1. PD-1 to receptor naturalnie występujący na powierzchni aktywowanych limfocytów T, który odpowiada za regulację ich proliferacji i aktywności. Głównym ligandem dla

PD-1 jest PD-L1. PD-L1 jest konstytutywnie obecny na komórkach prezentujących antygen, komórkach macierzystych mezenchymalnych oraz komórkach tucznych pochodzenia szpikowego, ale może być także obecny na powierzchni komórek nowotworowych w wielu typach raka, w tym raka żołądka. Związanie PD-1 z PD-L1 prowadzi do apoptozy aktywowanych limfocytów T, umożliwiając komórkom nowotworowym uniknięcie nadzoru immunologicznego, a tym samym sprzyjając ich przeżyciu i rozrostowi. HER2 to kolejny receptor zlokalizowany na powierzchni komórek, który bierze udział w przekazywaniu sygnałów regulujących wzrost i różnicowanie komórek. HER2 występuje fizjologicznie na błonie komórkowej komórek nabłonkowych wielu narządów, w tym żołądka. Szacuje się, że około 20% nowotworów żołądka cechuje się nadekspresją HER2, co może wiązać się ze zwiększoną proliferacją i zmniejszoną apoptozą komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku PD-L1, rola HER2 w karcynogenezie raka żołądka nie została jeszcze całkowicie wyjaśniona, jednak jego nadekspresja również koreluje z gorszym rokowaniem.

Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Typowe objawy zaawansowanego raka żołądka obejmują brak apetytu, spadek masy ciała oraz objawy niedożywienia. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych podczas endoskopii. Wczesne zmiany nowotworowe bywają trudne do wykrycia, ponieważ w badaniu endoskopowym mogą przypominać zapalenie śluzówki lub przybierać formę drobnych nadżerek i niewielkich

owrzodzeń. Ze względu na bezobjawowy przebieg choroby i niespecyficzność objawów we wczesnym stadium, rozpoznanie często następuje z opóźnieniem, co sprawia, że większość pacjentów trafia do lekarza już w zaawansowanym stadium choroby, co ogranicza możliwości leczenia.

W 2022 r. odnotowano ponad 968 tys. nowych przypadków raka żołądka i blisko 660 tys. zgonów z jego powodu, co plasuje ten nowotwór na piątym miejscu pod względem częstości zachorowań i umieralności na świecie. W tym samym roku w Polsce odnotowano 4 916 nowych przypadków zachorowań na raka żołądka. Odnosząc się do śmiertelności w Polsce rak żołądka był w 2022 r. przyczyną 4 334 zgonów, co stanowiło 5,4% wszystkich zgonów związanych z nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 3,5% u kobiet.

W stadiach zaawansowanych rak żołądka związany jest z wyjątkowo niekorzystnymi prognozami – na ogół chorzy z chorobą zaawansowaną (IV stadium) umierają w ciągu 1 roku, a tylko około 20% z nich przeżywa dłużej. 5-letni wskaźnik przeżycia dla zaawansowanego raka żołądka, rozpoznanego w stadium przerzutowym wynosi 5,9-7%.

Gruczołakorak żołądka oraz gruczołakorak połączenia żołądkowo-przełykowego stanowią więc istotne wyzwanie zdrowotne zarówno na poziomie globalnym, jak i krajowym. Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia, na co wpływa m.in. nasilone zmęczenie, utrata apetytu, bezsenność, ból oraz inne uciążliwe objawy. Choroba generuje również znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, wynikające z konieczności częstych hospitalizacji, leczenia paliatywnego oraz długoterminowej opieki.

Pomimo postępu w leczeniu dzięki zastosowaniu immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu nowotworów, w Polsce taka opcja terapeutyczna (skojarzenie niwolumabu z chemioterapią standardową) jest udostępniana jedynie pacjentom bez ekspresji HER2, z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Szacuje się, że taki poziom ekspresji PD-L1 stwierdzany jest jedynie u około 60% chorych, podczas gdy CPS ≥ 1 stwierdzana jest u aż około 80%. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużać przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego GC/GEJ z brakiem ekspresji HER2 i ekspresją PD-L1.

Oceniana interwencja

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Produkt leczniczy KEYTRUDA zarejestrowany jest w wielu wskazaniach obejmujących choroby nowotworowe. 23 sierpnia 2023 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku KEYTRUDA o zastosowanie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Wybór populacji docelowej

Wnioskowany program lekowy obejmuje zastosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;

- 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
- 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydizacji in situ (ISH));
- 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
- 11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
- 13) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;

- 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 15) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej, wśród pacjentów HER2-ujemnych, ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się zastosowanie ocenianej interwencji – skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w przypadku CPS ≥ 1 (NCCN 3.2025: kategoria 2A/1, ASCO 2023: siła rekomendacji – silna; SEOM-GEMCAD-TTD 2023: I, A). Bez konieczności określania ekspresji PD-L1 zastosować można chemioterapię (ESMO 2022: I, A; NCCN 3.2025: kategoria 2A; PTOK 2015; PGBnRŻ 2022).

W warunkach polskich finansowaniem objęta jest rekomendowana wytycznymi klinicznymi chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna). Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych bez ekspresji HER2 (bez względu na status ekspresji PD-L1), do którego dodany zostanie pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1), co powoduje, że chemioterapia standardowa zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo celem zaślepienia interwencji) stanowi właściwy i adekwatny komparator podstawowy dla oceny skuteczności i zasadności refundacji nowego schematu leczenia (główny komparator w przypadku ekspresji PD-L1 wynoszącej $1 \leq \text{CPS} < 5$).

W części wnioskowanej populacji refundowany jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie wg schematu CAPOX lub FOLFOX). Schemat ten może powinien być rozpatrywany jako standardowe i zalecane wytycznymi postępowanie w przypadku chorych z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 , stanowiąc główny komparator w tej podgrupie.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.45 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej;
 - histologiczne rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
 - udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
 - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
 - wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia [stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie]);
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
 - standardowa chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo);
 - niwolumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny [w przypadku chorych z CPS ≥ 5];
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź kliniczna (ORR);
 - jakość życia;
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – Pembrolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo. Niwolumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie

analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi CPS ≥ 1 .

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi CPS ≥ 1 . Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w

scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania finansowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16)

2.1.1 Etiologia, patofizjologia i klasyfikacje

Rak żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Komórki nowotworowe zazwyczaj rozwijają się w okolicy wpustu żołądka, w miejscu połączenia z przełykiem tj. połączenie żołądkowo-przełykowego (GEJ, z ang. (ang. *gastro-oesophageal junction*), a także w dnie żołądka (ASC 2021, Wysocki 2024).

Podział anatomiczny raka żołądka uwzględnia jego lokalizację i dzieli chorobę na raka wpustu (*cardia*) oraz raka pozawpustowego (*non-cardia*). Rozróżnienie raka wpustu od raka dystalnego odcinka przełyku może być trudne, zwłaszcza w zaawansowanym stadium. Aby ułatwić klasyfikację nowotworów w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego opracowano klasyfikację Siewerta, która wyróżnia trzy typy:

- raki dystalnego odcinka przełyku (typ I),
- raki wpustu (typ II), w przypadku których środek guza zlokalizowany między 1 cm powyżej a 2 cm poniżej górnej granicy fałdów żołądkowych), a które zgodnie z aktualną terminologią określane są jako rak strefy połączenia przełykowo-żołądkowego (połączenie przełykowo-żołądkowe wyznacza dalsza granica naczyń palisadowych, a odcinek 1 cm proksymalnie i dystalnie od tego połączenia to strefa połączenia przełykowo-żołądkowego),

- raki podwpułstowej części żołądka (typ III; obecnie tzw. rak proksymalnej części żołądka) (Wysocki 2024).

Ponadto można stosować klasyfikację patomorfologiczną. Zdecydowaną większość raków żołądka stanowi rak gruczołowy (z ang. *adenocarcinoma*), który pod względem obrazu klinicznego i patomorfologicznego dzieli się na raka gruczołowego typu jelitowego i typu rozlanego według klasyfikacji Laurén (Menon 2025, Wysocki 2024), co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podział patomorfologiczny raków żołądka wg klasyfikacji Lauréna i ich typowy obraz kliniczny (Wysocki 2024).

Klasyfikacja Lauréna	Rak gruczołowy typu jelitowego	Rak gruczołowy typu rozlanego
lokalizacja	część odźwiernikowa, kąt żołądka	trzon żołądka
czynniki ryzyka	płeć męska, zakażenie <i>H. pylori</i> , palenie tytoniu	czynniki genetyczne (mutacja genu <i>CDH1</i>)
przerzuty	przerzuty odległe drogą krwionośną (wątroba)	przerzuty przez ciągłość (otrzewna)
morfologia	zmiana egzofityczna, dobrze odgraniczona (guz)	pogrubienie ściany (<i>linitis plastica</i>), owrzodzenie

Rak typu jelitowego zwykle rozwija się na podłożu przewlekłego zapalenia błony śluzowej, które prowadzi do stopniowej destrukcji gruczołów (zapalenie zanikowe), a następnie do metaplastji jelitowej, dysplazji małego i dużego stopnia i ostatecznie – do raka (model Correi). Główną przyczyną zapalenia jest zakażenie *H. pylori*, a do czynników ryzyka zalicza się m.in. starszy wiek, płeć męską, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu oraz (w mniejszym stopniu niż w przypadku raka rozlanego) czynniki genetyczne. Typową lokalizacją tego nowotworu jest część odźwiernikowa oraz kąt żołądka. Rozległe zapalenie zanikowe, metaplastję jelitową i dysplazję uznaje się za stany przedrakowe wymagające regularnego nadzoru endoskopowego, którego celem jest wykrycie (i usunięcie) dysplazji lub raka na możliwie wczesnym etapie. Dotyczy to przewlekłego zapalenia zanikowego lub metaplastji jelitowej zlokalizowanych w trzonie żołądka; zwiększone ryzyko rozwoju raka nie dotyczy osób, u których te zmiany występują jedynie w części odźwiernikowej i/lub okolicy kąta żołądka (Wysocki 2024).

Rak gruczołowy typu rozlanego charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i szerzeniem się komórek nowotworowych w ścianie żołądka w sposób rozproszony, a najczęstszą lokalizacją jest trzon żołądka. Nierzadko rozwija się on u osób młodych na podłożu zespołów predyspozycji genetycznej (1-3% raków żołądka), takich jak dziedziczny rozlany rak żołądka (HDGC, z ang. *hereditary diffuse gastric cancer*) związany z występowaniem w młodym wieku raka żołądka typu rozlanego oraz raka piersi (podtyp zrazikowy) u kobiet. W 30-50% HDGC związany jest z mutacją germinálną w genie *CDH1* kodującym kadherynę E (Wysocki 2024).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Istotny jest również podział na raka wczesnego i raka zaawansowanego, który ma ogromne znaczenie kliniczne ze względu na zasadnicze różnice w rokowaniu. Rak wczesny oznacza nowotwór, którego nacieki nie przekracza warstwy błony podśluzowej, bez względu na obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (częstość przerzutów w raku wczesnym jest bardzo mała) (Wysocki 2024).

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem C16 – nowotwór złośliwy żołądka (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 jest oznaczony kodami 2B71.0 – Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego oraz 2B72.0 – Gruczolakorak żołądka (ICD-11 2025).

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
C16	Nowotwór złośliwy żołądka
C16.0	Wpust (obejmuje połączenie żołądkowo-przełykowe)
C16.1	Dno żołądka
C16.2	Trzon żołądka
C16.3	Ujście odźwiernika
C16.4	Odźwiernik
C16.5	Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone
C16.6	Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone
C16.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka
C16.9	Żołądek, umiejscowienie nieokreślone

Większość przypadków raka żołądka ma charakter sporadyczny, jednak około 5-10% wiąże się z czynnikami rodzinnymi lub genetycznymi. Do głównych czynników ryzyka zachorowania na raka żołądka należą zakażenie *Helicobacter pylori*, nawyki żywieniowe, predyspozycje genetyczne oraz wiek (Menon 2025). Szczegółowo czynniki te omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Czynniki zachorowania na raka żołądka (Menon 2025).

Czynnik	Omówienie
<i>Helicobacter pylori</i>	Przewlekłe i nawracające zakażenie <i>H. pylori</i> to dobrze udokumentowany czynnik ryzyka gruczolakoraka żołądka. Znaczenie mają długość trwania infekcji oraz inne współistniejące czynniki ryzyka i uwarunkowania osobnicze.
Wirus Epsteina-Barr (EBV)	Coraz częściej obserwuje się jego związek z rakiem żołądka, głównie w bliższej części żołądka
Dieta	Zwiększone ryzyko wiąże się z wysokim spożyciem soli (żywność konserwowana solą), związków N-nitrozowych, paleniem tytoniu, dietą ubogą w witaminy A i C, częstym

Czynnik	Omówienie
	spożywaniem wędzonych lub peklowanych potraw, brakiem chłodzenia żywności oraz zanieczyszczoną wodą pitną. Dieta bogata w błonnik, owoce i warzywa prawdopodobnie zmniejsza ryzyko rozwoju choroby.
Otyłość	Wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) zwiększa ryzyko raka żołądka w części bliższej i w obrębie GEJ.
Palenie tytoniu	Znacząco zwiększa ryzyko zachorowania, szczególnie u mężczyzn.
Refluks żołądkowo-przełykowy	Przewlekły refluks zwiększa częstość występowania gruczolakoraka w okolicy GEJ. Dodatkowo, wydzielanie żółci do żołądka po niektórych operacjach żołądka podnosi ryzyko nowotworu.
Czynniki środowiskowe	Ryzyko zachorowania zwiększa praca w przemyśle gumowym, kopalniach cyny, przetwórstwie metali oraz węgla.
Czynniki osobnicze (genetyczne i immunologiczne)	Osoby z grupą krwi A mają około 20% wyższe ryzyko zachorowania, zwłaszcza na typ rozlany. Choroby takie jak niedokrwistość złośliwa i przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka nawet sześciokrotnie podnoszą ryzyko zachorowania na typ jelitowy. Do innych stanów predysponujących należą wrzody żołądka, przerostowe zapalenie błony śluzowej i polipy żołądka.
Uwarunkowania genetyczne	Część raków żołądka występuje w przebiegu zespołów dziedzicznych, takich jak: dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC) (13% ryzyko, głównie typ jelitowy); rodzinna polipowatość gruczolakowata (10% ryzyko), zespół Peutza-Jeghersa (29% ryzyko), młodzieńcza polipowatość (21% ryzyko), zespół Li-Fraumeni (powiązany z występowaniem raka żołądka), zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika – również wiązany z rakiem żołądka), zespół Cowdena (związany z mutacją PTEN także zwiększa ryzyko raka żołądka).

Patogeneza raka typu jelitowego ma charakter wieloczynnikowy. Główną rolę odgrywa zakażenie bakterią *Helicobacter pylori*, które inicjuje proces nowotworzenia. Istnieją dowody na to, że zmiany przednowotworowe, takie jak dysplazja, mogą z czasem przekształcać się w raka. Rozwojowi raka jelitowego sprzyjają również stany przedrakowe, np. wrzody żołądka, zanikowe zapalenie błony śluzowej oraz niedokrwistość złośliwa (choroba Addisona-Biermera). W przypadku raka typu rozlanego nie zidentyfikowano dotąd konkretnych zmian przednowotworowych (Menon 2025).

W regulacji wzrostu nowotworów, w tym raka żołądka kluczową rolę odgrywa układ odpornościowy gdzie jednym z mechanizmów oporności immunologicznej, który mogą wykorzystywać komórki nowotworowe w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej, jest aktywacja szlaku PD-1. PD-1 to receptor naturalnie występujący na powierzchni aktywowanych limfocytów T, który odpowiada za regulację ich proliferacji i aktywności. Głównym ligandem dla PD-1 jest PD-L1. PD-L1 jest konstytutywnie obecny na komórkach prezentujących antygen, komórkach macierzystych mezenchymalnych oraz komórkach tłuszcznych pochodzenia szpikowego, ale może być także obecny na powierzchni komórek nowotworowych w wielu typach raka, w tym raka żołądka. Związanie PD-1 z PD-L1 prowadzi do apoptozy

aktywowanych limfocytów T, umożliwiając komórkom nowotworowym uniknięcie nadzoru immunologicznego, a tym samym sprzyjając ich przeżyciu i rozrostowi. HER2 to kolejny receptor zlokalizowany na powierzchni komórek, który bierze udział w przekazywaniu sygnałów regulujących wzrost i różnicowanie komórek (Röcken 2023). HER2 występuje fizjologicznie na błonie komórkowej komórek nabłonkowych wielu narządów, w tym żołądka. Szacuje się, że do około 20% nowotworów żołądka cechuje się nadekspresją HER2, co może wiązać się ze zwiększoną proliferacją i zmniejszoną apoptozą komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku PD-L1, rola HER2 w karcynogenezie raka żołądka nie została jeszcze całkowicie wyjaśniona, jednak jego nadekspresja również koreluje z gorszym rokowaniem (Zhu 2021).

Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1.

2.1.2 Obraz kliniczny

Typowe objawy zaawansowanego raka żołądka obejmują brak apetytu, spadek masy ciała oraz objawy niedożywienia. W przypadku raka o typie rozlanym często pojawia się szybkie uczucie sytości. Wymioty są częste, zwłaszcza przy zwężeniu odźwiernika, natomiast dysfagia (trudności w przełykaniu) i odynofagia (ból przy połykaniu) są bardziej charakterystyczne dla nowotworu połączenia przełykowo-żołądkowego. Stały ból w nadbrzuszu, jak również objawy krwawienia z przewodu pokarmowego – takie jak smoliste stolce, osłabienie i zmęczenie – także mogą świadczyć o zaawansowanym procesie nowotworowym. W niektórych przypadkach można wyczuć guz w okolicy nadbrzusza lub powiększony węzeł chłonny w lewym dole nadobojczykowym (tzw. węzeł Virchowa/Troisiera), co wskazuje na obecność przerzutów odległych (Wysocki 2024).

Wczesny rak żołądka zazwyczaj nie daje objawów, chyba że towarzyszy mu owrzodzenie – wówczas może pojawić się ból w nadbrzuszu. W pozostałych przypadkach pacjenci mogą skarżyć się na objawy niestrawności, takie jak uczucie pełności, wzdęcia, odbijanie czy nudności, najczęściej wynikające ze współistniejących zmian zapalnych śluzówki (Wysocki 2024).

2.1.3 Rozpoznanie i ocena zaawansowania

Podstawowym narzędziem diagnostycznym jest endoskopia przewodu pokarmowego (gastroskopia), stosowana zarówno na wczesnym, jak i zaawansowanym etapie. Umożliwia ona także identyfikację zmian przednowotworowych, takich jak zanikowe zapalenie błony śluzowej, metaplasja jelitowa czy dysplazja. Wczesne zmiany nowotworowe bywają trudne do wykrycia, ponieważ mogą przypominać

zapalenie śluzówki lub przybierać formę drobnych nadżerek i niewielkich owrzodzeń. W celu poprawy skuteczności diagnostycznej wykorzystuje się metody barwienia (np. karmin indygo), obrazowanie wąskopasmowe (NBI, z ang. *narrow band imaging*), techniki powiększające oraz nowoczesne systemy wspomagane sztuczną inteligencją. W przypadkach zaawansowanych obserwuje się owrzodzenia, rozległe guzy lub sztywność ściany żołądka (tzw. *linitis plastica* – obraz przypominający skórzaną butelkę) (Wysocki 2024).

Tradycyjne zdjęcia rentgenowskie zostały wyparte przez dokładniejszą endoskopię. Badania takie jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (TK) czy endosonografia służą do określenia zaawansowania miejscowego i ewentualnych przerzutów (np. do wątroby, węzłów chłonnych). Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK) nie jest badaniem rutynowym, ale może być pomocna, jeśli istnieje podejrzenie przerzutów, których nie wykazały jednoznacznie wcześniejsze badania obrazowe (Wysocki 2024).

W trakcie rozpoznawania konieczne jest wykonanie badania morfologicznego, które w zdecydowanej większości przypadków ujawnia raka żołądka w postaci gruczolakoraka (ok. 95%). Rak wczesny często przypomina wrzód trawienny, dlatego zaleca się pobieranie dużej liczby wycinków z owrzodzeń (≥ 6), szczególnie z jego brzegów. W określonych przypadkach dodatkowo ocenia się materiał histologiczny za pomocą technik immunohistochemicznych lub hybrydyzacji *in situ* (FISH) w kierunku ekspresji receptora HER2, gdyż nadekspresja tego receptora ma znaczenie predykcyjne. W przypadku choroby zaawansowanej klinicznie wykonuje się także badania oceniające ekspresję ligandu dla receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*) oraz białek zaangażowanych w naprawę nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (MMR, z ang. *mismatch repair*) istotnych przy kwalifikacji do leczenia immunoterapią (Wysocki 2024). Ocena immunohistochemiczna umożliwia określenie statusu PD-L1 poprzez zastosowanie dwóch wskaźników: wskaźnika odsetka komórek nowotworowych (TPS, z ang. *tumor proportion score*) oznaczającego procent komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 oraz skumulowanego wskaźnika pozytywności (CPS, z ang. *combined positivity score*), który oblicza się jako liczbę komórek wykazujących barwienie PD-L1 (obejmujących komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi), podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych i pomnożoną przez 100 (Röcken 2023).

Choć podstawowe badania biochemiczne i hematologiczne nie służą rozpoznaniu raka żołądka, mają znaczenie dla oceny stanu ogólnego chorego. Częstym późnym objawem zaawansowanej choroby jest niedokrwistość z niedoboru żelaza (Wysocki 2024).

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych podczas endoskopii. W przypadkach ewidentnego obrazu endoskopowego ujemny wynik badania histologicznego nie stanowi podstawy do wykluczenia rozpoznania raka (należy wówczas rozważyć powtórzenie badania) (Wysocki 2024). Ze względu na bezobjawowy przebieg choroby we wczesnym stadium, rozpoznanie często następuje z opóźnieniem, co sprawia, że większość pacjentów trafia do lekarza już w zaawansowanym stadium choroby, co ogranicza możliwości leczenia o charakterze radykalnym (EPAR Keytruda 2023).

Do oceny zaawansowania raka żołądka wykorzystuje się klasyfikację TNM, co podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja TNM raka żołądka (rewizja 8. z 2017 r.) (Wysocki 2024).

Klasyfikacja TNM raka żołądka	
guz pierwotny – cecha Ta	
TX	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ</i>): nowotwór śródnabłonkowy nienaciekający blaszki właściwej błony śluzowej, dysplazja dużego stopnia
T1	guz nacieka blaszkę właściwą, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową
T1a	guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1b	guz nacieka warstwę podśluzową
T2	guz nacieka warstwę mięśniową ^a
T3	guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod warstwą surowiczą, ale nie nacieka otrzewnej trzewnej ani otaczających struktur ^{b,c}
T4	guz nacieka otrzewną trzewną lub sąsiadujące struktury ^{b,c}
T4a	guz nacieka otrzewną trzewną
T4b	guz nacieka sąsiadujące struktury
regionalne węzły chłonne – cecha N	
NX	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych ^d
N1	obecne są przerzuty w 1–2 regionalnych węzłach chłonnych
N2	obecne są przerzuty w 3–6 regionalnych węzłach chłonnych
N3	obecne są przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych
N3a	obecne są przerzuty w 7–15 regionalnych węzłach chłonnych
N3b	obecne są przerzuty w ≥16 regionalnych węzłach chłonnych
przerzuty odległe – cecha M	
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych

Klasyfikacja TNM raka żołądka

M1

obecne są przerzuty odległe

- a – Nowotwór może naciekać warstwę mięśniową ściany żołądka i szerzyć się więzadłem żołądkowo-okrężniczym i żołądkowo-wątrobowym albo siecią większą lub mniejszą, jednak nie przerywa ciągłości otrzewnej trzewnej pokrywającej wymienione struktury – w takim przypadku guz jest klasyfikowany jako T3. Jeśli ciągłość otrzewnej trzewnej pokrywającej więzadła żołądkowe lub sieć zostanie przerwana, guz należy zaklasyfikować jako T4.
- b – Do struktur/narządów sąsiednich zalicza się: śledzionę, okrężnicę poprzeczną, wątrobę, przeponę, trzustkę, ścianę jamy brzusznej, nadnercze, nerkę, jelito cienkie i przestrzeń zaotrzewnową.
- c – Śródściennie szerzenie się nowotworu do dwunastnicy i przełyku klasyfikuje się, biorąc pod uwagę największą głębokość naciekania w wymienionych odcinkach przewodu pokarmowego, w tym także w obrębie żołądka.
- d – Kategorię N0 należy stosować wówczas, gdy nie stwierdza się przerzutów w żadnym z przebadanych węzłów chłonnych, niezależnie od całkowitej liczby węzłów usuniętych i poddanych badaniu.

Tabela 5. Stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka (cTNM, rewizja 8. z 2017 r.) (Wysocki 2024).

Stopień zaawansowania klinicznego	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N1–3	M0
	T2	N1–3	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
III	T3	N1–3	M0
	T4a	N1–3	M0
IVA	T4b	N1–3	M0
IVB	T1	N1–3	M1

2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku żołądka jest ściśle powiązane z rozległością nowotworu, w tym zajęciem węzłów chłonnych oraz naciekaniami guza poza ścianę żołądka. Dodatkowe informacje prognostyczne może dostarczyć także stopień złośliwości nowotworu. Rokowanie pogarsza jednak fakt, że u większości chorych choroba jest diagnozowana w zaawansowanych stadiach. Ogólny 5-letni wskaźnik przeżycia różni się istotnie i wynosi od niemal 0% u pacjentów z rozsianą chorobą do około 50% u chorych z resekcyjnym rakiem dalszej części żołądka w stadium regionalnym. W przypadku pacjentów z miejscowo ograniczonym rakiem bliższej części żołądka 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi jedynie 10-15% (Menon 2025).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Rak żołądka w stadiach zaawansowanych związany jest z wyjątkowo niekorzystnymi prognozami – na ogół chorzy z chorobą zaawansowaną (IV stadium) umierają w ciągu 1 roku, a tylko około 20% z nich przeżywa dłużej (CR UK 2025). 5-letni wskaźnik przeżycia dla zaawansowanego raka żołądka, rozpoznanego w stadium przerzutowym wynosi 5,9-7% (Arnold 2020, Heer 2020, NCI 2023, Sung 2021).

Szereg badań wykazał, że nadekspresja HER2 i/lub ekspresja PD-L1 są związane z gorszymi wynikami leczenia u chorych na gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W licznych metaanalizach badań wykazano, że nowotwory HER2-dodatnie wykazują bardziej agresywne zachowanie biologiczne i wyższą częstość nawrotów w porównaniu do nowotworów HER2-ujemnych (Jørgensen 2012). Guzy HER2-dodatnie są związane z gorszym przeżyciem i/lub cechami kliniczno-patologicznymi (Jørgensen 2012). Na podstawie analizy wieloczynnikowej autorzy publikacji Lian 2022 wykazali, że jednoczesna ekspresja HER2 i PD-L1 była niezależnym czynnikiem prognostycznym w przypadku gruczolakoraka żołądka dla przeżycia wolnego od zdarzenia (HR=0,54; p=0,02) i przeżycia całkowitego (HR=0,46; p=0,006).

2.1.5 Epidemiologia

Rak żołądka

Świat i Europa

W 2022 r. odnotowano ponad 968 tys. nowych przypadków raka żołądka i blisko 660 tys. zgonów z jego powodu, co plasuje ten nowotwór na piątym miejscu pod względem częstości zachorowań i umieralności na świecie. U mężczyzn rak żołądka stanowi najczęstszy nowotwór oraz główną przyczynę zgonów nowotworowych w kilku krajach Azji Środkowo-Południowej, w tym w Afganistanie, Iranie, Kirgistanie i Tadżykistanie. W Tadżykistanie jest to również najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworów u kobiet. Najwyższe wskaźniki zachorowań obserwuje się we wschodniej Azji (z Mongolią jako krajem o najwyższym współczynniku zachorowań u obu płci), a także we wschodniej Europie, natomiast najniższe – w krajach Afryki (Bray 2024).

Tabela 6. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka żołądka (ICD-10 C16), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg GLOBOCAN 2022 (Bray 2024).

Wskaźnik epidemiologiczny	Mężczyźni	Kobiety
Zapadalność [liczba przypadków /100 tys.]	12,8	6,0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Umieralność [liczba zgonów /100 tys.]	8,6	3,9
---------------------------------------	-----	-----

Podstawowe epidemiologiczne wskaźniki dotyczące raka żołądka w poszczególnych regionach świata (zapadalność, umieralność i 5-letnią chorobowość) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka żołądka (GLOBOCAN 2022).

Region	Chorobowość 5-letnia	Umieralność	Zapadalność
Ameryka Północna	11,5	1,7	4,1
Europa	25,2	5,2	7,9
Oceania	12,6	2,8	5,5
Azja	26,5	7,2	5,5
Ameryka Łacińska i Karaiby	15,9	6,5	8,5
Afryka	3,8	3,5	4,0
ogółem	20,6	6,1	9,2

Ogólnie, obserwuje się trendy spadkowe w zachorowalności na raka żołądka w większości populacji na przestrzeni ostatniego półwiecza, co przypisuje się głównie zmniejszeniu liczby przypadków raka żołądka niewpustowego. Jest to postrzegane jako niezamierzony sukces profilaktyki, obejmujący m.in. poprawę metod przechowywania i konserwacji żywności oraz zmniejszenie częstości zakażeń *Helicobacter pylori*. Jednakże najnowsze badania wskazują na wzrostową tendencję zachorowalności wśród młodszych grup wiekowych, zwłaszcza w populacjach o dotąd niskiej zachorowalności. Jako możliwe przyczyny tej zmiany wskazuje się m.in. wzrost częstości autoimmunologicznego zapalenia żołądka oraz zaburzenia równowagi mikrobiomu żołądkowego (dysbioza), które mogą przyczyniać się do przesunięcia lokalizacji nowotworów w kierunku okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego. Wskaźniki zachorowalności na raka wpustu (górnej części żołądka) zaczęły rosnąć od lat 60. XX wieku w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych, lecz w ostatnich dekadach wydają się stabilizować w takich krajach jak Stany Zjednoczone, Szwecja i Holandia (Bray 2024).

Polska

W 2022 roku odnotowano 4 916 nowych przypadków zachorowań na raka żołądka i 4 334 zgonów z powodu tego schorzenia. Oznacza to, że rak żołądka (ICD-10: C16) stanowił 3,3% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 2,1% u kobiet (KRN 2025).

Tabela 8. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w latach 2012-2022 (KRN 2025).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
zachorowania											
kobiety	2 018	1 938	2 091	2 015	1 997	2 015	1 929	1 937	1 700	1 768	1 908
mężczyźni	3 548	3 577	3 652	3 652	3 558	3 367	3 336	3 327	2 914	3 050	3 008
łącznie	5 566	5 515	5 743	5 650	5 555	5 382	5 265	5 264	4 614	4 818	4 916
zgony											
kobiety	1 842	1 871	1 874	1 860	1 867	1 777	1 745	1 716	1 657	1 539	1 546
mężczyźni	3 475	3 361	3 379	3 419	3 353	3 156	3 155	3 116	3 115	2 820	2 788
łącznie	5 317	5 232	5 253	5 279	5 220	4 933	4 900	4 832	4 772	4 359	4 334

Zgodnie z prognozami KRN w 2023 r. należało się spodziewać 2 819 zachorowań i 3 024 zgonów wśród mężczyzn oraz odpowiednio 1 733 i 1 555 u kobiet (Didkowska 2024).

Odnosząc się do śmiertelności rak żołądka był w 2022 r. w Polsce przyczyną 5,4% wszystkich zgonów związanych z nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 3,5% u kobiet (KRN 2025). Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce.

Tabela 9. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (KRN 2025).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
mężczyźni	16,45	19,66	15,25	19,01
kobiety	9,76	9,06	7,91	7,33
ogółem	13,00	13,31	11,46	11,99

Na portalu GLOBOCAN odnaleziono ponadto dane dotyczące zapadalności, zachorowalności i śmiertelności z powodu raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w 2022 r., jednak należy zaznaczyć, że dane te są rozbieżne z danymi KRN (przykładowo liczba zachorowań wg danych KRN to 4 916, a wg danych GLOBOCAN 6 959).

Tabela 10. Dane epidemiologiczne dot. raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce wg GLOBOCAN 2022.

Dane epidemiologiczne dot. raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce wg GLOBOCAN 2022	
zapadalność	• Liczba zachorowań: 6 959

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Dane epidemiologiczne dot. raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce wg GLOBOCAN 2022	
zachorowalność	• Współczynnik zapadalności (ASR): 8,1
	• 1-rocza: 3 546 (współczynnik: 9,4)
	• 3-letnia: 7 224 (współczynnik: 19,1)
	• 5-letnia: 9 668 (współczynnik: 25,6)
śmiertelność	• Liczba zgonów: 5 380
	• Współczynnik umieralności (ASR): 6,0

Gruczołakorak HER2-ujemny z ekspresją PD-L1

Szacuje się, że 90-95% przypadków raka żołądka przypada na raka gruczołowego, a pośród GEJ stanowi do 2/3 przypadków (CADTH 2024, EPAR Keytruda 2023).

Uważa się, że do około 20% nowotworów żołądka cechuje się nadekspresją HER2 (Ma 2023, Pous 2023, Zhu 2021), a ekspresja PD-L1 CPS ≥1 stwierdzana jest u około 80% chorych na raka żołądka (Janjigian 2021, Janjigian 2023, Rha 2023).

Tabela 11. Odsetki chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 w badaniach klinicznych nad inhibitorami PD-L1 (Cho 2025, SMC 2024).

	CPS ≥1 (n/N)	CPS ≥5 (n/N)
CHECKMATE 649 (Janjigian 2021)	82,0% (1 296/ 1 581)	60,4% (955/ 1 581)
KEYNOTE 859 (Rha 2023)	78,2% (1 235/ 1 579)	48,6% (767/ 1 579)
KEYNOTE 811 (Janjigian 2023)	85,1% (594/ 698)	–

2.2 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na zaawansowanego GC/GEJ stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego.

Koszty pośrednie

Zwiększone obciążenie chorobą u chorych na raka żołądka wynika z objawów nowotworu, takich jak ból brzucha, niestrawność, zmęczenie, zaparcia, nudności i wymioty. Na pogorszenie wpływa w późniejszych zaawansowanych stadiach choroby również utrata masy ciała i spadek apetytu. Dolegliwości fizyczne przekładają się z kolei na obciążenie psychiczne chorego, mogą też wykluczać go z życia społecznego. Choroba nowotworowa zazwyczaj powoduje też konieczność zmniejszenia bądź całkowitej rezygnacji z aktywności zawodowej, co z kolei przekłada się na ryzyko pogorszenia sytuacji ekonomicznej pacjenta (Niemczyk-Szechowska 2023). Zgodnie z wynikami badania *Global Burden of Disease Study* rak żołądka był jedną z głównych przyczyn śmiertelności i utraty produktywności wśród mężczyzn, szacowanej na 12,2 miliona lata życia z uwzględnieniem niesprawności (DALY, z ang. *disability adjusted life years*) (GBD 2019). Analizując dane odnoszące się do polskiej populacji utrata DALY w 2021 r. z powodu raka żołądka wyniosła 347,26/100 tys. osób (GBD 2021).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu zachorowania na raka żołądka (rozpoznanie C16 wg ICD-10) w 2024 r. wydano 6 235 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 129 631. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej wydawanych w latach 2018-2024, zmienia się każdego roku (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka (ICD-10 C16) (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	129 631	6 235
2023	140 577	6 344
2022	138 440	6 341
2021	131 999	5 587
2020	133 074	5 436

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	142 893	5 913
2018	142 478	5 649

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania ICD-10 C16 otrzymało 318 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 83 osoby. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania raka żołądka (ICD-10 C16) (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	318	211	100	7	83	54	29	-
2023	323	201	113	9	104	59	43	2
2022	316	196	113	7	78	47	30	1
2021	266	163	98	5	86	49	36	1
2020	307	186	116	5	95	65	29	1
2019	273	179	89	5	72	43	28	1
2018	236	152	83	1	63	41	21	1

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 289 pierwszorazowych i 360 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest porównywalna do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem raka żołądka (ICD-10 C16) (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	289	194	74	21	360	261	92	7
2023	300	202	79	19	360	251	100	9
2022	288	199	72	17	377	276	92	9
2021	313	207	80	26	430	317	102	11
2020	328	227	80	21	426	322	86	18
2019	314	217	76	21	408	326	75	7
2018	364	251	91	22	418	311	97	10
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	74	50	18	6	113	86	25	2
2023	79	54	19	6	106	78	24	4
2022	78	56	17	5	102	74	22	6
2021	98	69	19	10	122	94	20	8
2020	101	69	21	11	126	90	22	14
2019	114	74	29	11	143	115	23	5
2018	120	84	29	7	153	111	34	8
całkowita niezdolność do pracy								
2024	187	126	46	15	161	120	36	5
2023	197	133	52	12	154	107	42	5
2022	199	134	53	12	149	108	38	3
2021	198	130	52	16	186	134	49	3
2020	193	138	45	10	173	140	29	4
2019	185	133	42	10	144	119	23	2
2018	217	147	55	15	160	124	34	2
częściowa niezdolność do pracy								
2024	28	18	10	-	86	55	31	-
2023	24	15	8	1	100	66	34	-
2022	11	9	2	-	126	94	32	-
2021	17	8	9	-	122	89	33	-
2020	34	20	14	-	127	92	35	-
2019	15	10	5	-	121	92	29	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	27	20	7	-	105	76	29	-

Chorzy z rozpoznaniem ICD-10 C16 mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Dane za rok ubiegły nie uwzględniały rozpoznania ICD-10 C16, jednak w 2023 r. renty socjalne z powodu tego rozpoznania przyznano 2 kobietom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do lat poprzednich, gdzie rentę przyznano zwykle większej ilości osób (3-8). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania raka żołądka (ICD-10 C16) (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	bd.	-	-	-
2023	2	-	2	-
2022	6	1	5	-
2021	8	-	8	-
2020	3	1	2	-
2019	6	1	5	-
2018	3	1	2	-

Koszty bezpośrednie

Dodatkowo dostępne dane dotyczące ekonomicznego obciążenia związanego z GC/GEJ z ekspresją HER2/PD-L1 są ograniczone, jednakże, istnieją pewne analizy kosztów leczenia zaawansowanego raka żołądka, które mogą dostarczyć kontekstu dla takiej oceny. Przykładowo, w Stanach Zjednoczonych w okresie pomiędzy 2000 a 2009 r. średni całkowity koszt związany z rakiem żołądka leczonym za pomocą standardowej chemioterapii pierwszoliniowej w przeliczeniu na pacjenta w całym okresie obserwacji po rozpoczęciu leczenia wynosił 70 808 \$ (Karve 2015).

W Polsce w 2023 r. wydatki na leki refundowane w ramach programu lekowego B.58 wyniosły 38 078 666,08 zł (NFZ 2025).

Tabela 16. Kwota refundacji NFZ [zł] dla substancji czynnych finansowanych w programie lekowym (NFZ 2025).

Nazwa substancji czynnej	2020	2021	2022	2023
RAMUCIRUMABUM	-	-	272 724,15	17 059 092,14
NIVOLUMABUM	-	-	176 003,26	12 622 140,70
PEMBROLIZUMABUM	-	-	-	7 367 095,31
TRIFLURIDINUM, TIPIRACILUM	-	-	-	793 858,51
TRASTUZUMABUM	2 496 334,72	1 530 191,50	1 401 494,06	180 958,92^
IPILIMUMABUM	-	-	-	55 520,51
ogółem	2 496 334,72	1 530 191,50	1 850 221,47	38 078 666,08

^ refundacja w programie lekowym do marca 2023 r., następnie lek przeniesiony do katalogu chemioterapii.

2.3 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia chorych na zaawansowanego GC lub GEJ jest często niska z powodu dużego obciążenia objawami, takimi jak problemy z jedzeniem, nudności, zmęczenie, bezsenność i duszność (*Dalhammar 2022*). Obserwacje te zostały potwierdzone również w odniesieniu do polskich chorych (*Tomaszewski 2013*). Pacjenci doświadczają także szerokiego zakresu powikłań, w tym krwawień z przewodu pokarmowego, niedrożności jelit oraz powikłań pooperacyjnych (*Gupta 2024*). Na jakość życia chorych wpływa również potrzeba wsparcia społecznego, sposoby radzenia sobie z chorobą w kontekście medycznym i poziom lęku (*Ma 2014*). Wystąpienie choroby nowotworowej w rodzinie ma również znaczący wpływ na jakość życia rodziny i najbliższego otoczenia społecznego pacjenta. Sytuacja ta może wywoływać u nich szereg konsekwencji zdrowotnych, w tym m.in. depresję, zaburzenia lękowe i bezsenność (*Niemczyk-Szechowska 2023*).

Częściowo obniżenie jakości życia może wynikać również z zastosowanego leczenia np. w przypadku chemioterapii często wskazuje się na brak energii oraz uciążliwe drętwienie lub mrowienie w dłoniach i stopach i suchość w ustach oraz aspekty psychologiczne jak uczucie ciągłego rozdrażnienia (*Fu 2022*). W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań oceniających wpływ terapii immunologicznych na jakość życia chorych na zaawansowanego GC/GEJ, szczególnie w kontekście ekspresji PD-L1 i HER2. Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICIs) są związane z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 w porównaniu z chemioterapią, co sugeruje, że ICIs mogą korzystnie wpływać na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Jak wykazano w metaanalizie badań stosowanie ICI, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią, wiązało się z poprawą

jakości życia pacjentów, szczególnie w zakresie redukcji bólu i dysfagii. Terapie te były lepiej tolerowane niż sama chemioterapia, co przekładało się na mniejsze nasilenie objawów (Gupta 2024).

2.4 Leczenie

Leczenie wczesnego raka żołądka

W przypadkach wczesnego raka żołądka leczeniem z wyboru jest terapia endoskopowa, obejmująca dyssekcję podśluzówkową (ESD, z ang. *endoscopic submucosal dissection*) – preferowaną ze względu na większe szanse na radykalną resekcję (R0) i możliwość usunięcia całej zmiany, niezależnie od jej rozmiaru – lub mukozektomię endoskopową (EMR, z ang. *endoscopic mucosal resection*). Do kwalifikacji do leczenia endoskopowego bierze się pod uwagę trzy czynniki: morfologię zmiany (rozmiar i obecność owrzodzenia), stopień zróżnicowania nowotworu (G1-G3) oraz głębokość nacieku, ocenianą wstępnie podczas badania endoskopowego, a ostatecznie w analizie histopatologicznej całego usuniętego preparatu (Wysocki 2024).

Leczenie endoskopowe jest odpowiednie w przypadkach:

- raka gruczolowego ograniczonego do błony śluzowej (T1a), nienaciekającego naczyń,
 - raka wysoko zróżnicowanego, bez owrzodzenia na powierzchni, niezależnie od wielkości lub o średnicy <30 mm w przypadku obecności owrzodzenia,
 - raka niezróżnicowanego o średnicy <20 mm, bez owrzodzenia,
- naciekania błony podśluzowej na głębokość <500 µm, pod warunkiem że guz jest wysoko zróżnicowany, nie ma owrzodzenia i ma średnicę <30 mm (Wysocki 2024).

Jeśli powyższe kryteria są spełnione i uzyskano resekcję R0, ryzyko przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest minimalne, co sprawia, że leczenie endoskopowe może być wystarczające i równie skuteczne jak zabieg operacyjny. Brak spełnienia tych warunków wymaga zazwyczaj chirurgicznej resekcji żołądka (lub częściowej z limfadenektomią minimum D1+ w przypadkach maksymalnie T1bN0–1). Leczenie endoskopowe jest również zalecane w przypadku ogniskowej dysplazji, szczególnie dużego stopnia, która według wytycznych japońskich traktowana jest jak rak wczesny (Wysocki 2024).

Decyzję o leczeniu chirurgicznym po endoskopii należy podejmować indywidualnie, uwzględniając wiek pacjenta, choroby współistniejące oraz ryzyko powikłań. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują u 5-10% chorych, zwłaszcza przy naciekaniu naczyń krwionośnych i chłonnych (Wysocki 2024).

Po zakończonym leczeniu endoskopowym (zarówno raka wczesnego, jak i dysplazji) niezbędna jest eradycja zakażenia *Helicobacter pylori*, co pozwala zmniejszyć o połowę ryzyko wystąpienia raka meta-chronicznego (Wysocki 2024).

Leczenie bardziej zaawansowanych postaci raka żołądka

- **Leczenie operacyjne**

Podstawową metodą leczenia raka żołądka w stadium zaawansowania miejscowego jest leczenie operacyjne, będące jedyną metodą stwarzającą możliwość wyleczenia. Dotyczy to przypadków raka o zaawansowaniu lokoregionalnym (cT1b-T4, N0-2), jak również przypadków, w których endoskopowe usunięcie guza nie spełniło kryteriów radykalności. Przed operacją konieczne jest wykonanie TK (klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) w celu wykrycia ewentualnych przerzutów odległych oraz laparoskopii diagnostycznej z analizą popłuczyn otrzewnowych pod kątem rozsiewu otrzewnowego. Zabieg polega na całkowitym (lub prawie całkowitym) usunięciu żołądka – gastrektomii – oraz rozszerzonej limfadenektomii. Należy usunąć nie tylko węzły chłonne okołożołądkowe (tzw. grupy węzłów D1), ale również węzły zlokalizowane wokół pnia trzewnego i jego głównych gałęzi (tzw. resekcja D2). U pacjentów w stopniu zaawansowania $\geq$ cT2 i/lub N+, najkorzystniejszym podejściem jest zastosowanie chemioterapii okołoperacyjnej (w krótkich cyklach przed i po operacji). W przypadkach nieradykalnych operacji, braku wcześniejszej chemioterapii okołoperacyjnej lub zbyt wąskiego zakresu limfadenektomii (mniej niż D2), możliwa jest pooperacyjna radiochemioterapia (Wysocki 2024).

- **Leczenie systemowe**

Pacjentów z nieresekcyjnym guzem pierwotnym lub przerzutami odległymi leczy się systemowo. Chemioterapia paliatywna poprawia jakość życia i wydłuża przeżycie w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym. U części pacjentów chemioterapia może być łączona z terapiami celowanymi: w nowotworach z ekspresją PD-L1 stosuje się chemioimmunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab), a w przypadkach nadekspresji HER2 wdraża się schemat z trastuzumabem i pembrolizumabem (jeśli występuje ekspresja PD-L1), a w przypadku braku skuteczności tego schematu – trastuzumab derukstekan. W leczeniu drugiej linii wykorzystuje się również ramucyrumab (przeciwciało blokujące VEGFR-2). W zaawansowanych przypadkach z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, z ang. *microsatellite instability*) lub deficytem białek MMR rekomendowana jest immunoterapia pembrolizumabem (jeśli nie była stosowana wcześniej) (Wysocki 2024).

- **Leczenie objawowe**

U chorych, u których nie można przeprowadzić resekcji żołądka, a guz powoduje krwawienia lub niedrożność wpustu bądź odźwiernika, można zastosować radioterapię. Leczenie paliatywne obejmuje także operacje omijające oraz metody endoskopowe – stentowanie, ablację plazmą argonową czy gastrostomię. Wczesne włączenie leczenia wspomagającego (żywieniowego, psychologicznego) pozytywne wpływa na jakość życia i może wydłużyć przeżycie pacjentów (Wysocki 2024).

2.4.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 26.08.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, które miało na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w leczeniu systemowym pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego. Uwzględniono dokumenty opublikowane przez polskie, europejskie lub północnoamerykańskie towarzystwa/stowarzyszenia lub organizacje o ugruntowanej pozycji. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2025, a w przypadku zaleceń krajowych polskich nie zastosowano ograniczenia czasowego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2015 (*PTOK 2015*);
- Polską Grupę Badań nad Rakiem Żołądka (PGBnRŻ) pod patronatem Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO) i Towarzystwa Chirurgów Polskich (TChP), 2022 (*PGBnRŻ 2022*);
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), 2025 (*NCCN 3.2025, NCCN 4.2025*);
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* (DGHO), 2025 (*DGHO 2025*);
- *Konsensus ekspertów dot. leczenia raka żołądka z jednoczesnymi przerzutami do otrzewnej*, 2025 (*Butensky 2025*);
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO), 2022 i 2024 (*ESMO 2022, ESMO 2024*);
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), 2023 (*ASCO 2023*);
- *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* (TNCD), *Société Nationale Française de Gastroentérologie* (SNFGE), *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive* (FFCD), *Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR), *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (UNICANCER), *Société Française de Chirurgie Digestive* (SFCD), *Société Française d'Endoscopie Digestive* (SFED), *Société Française de Radiothérapie Oncologique* (SFRO),

Société Française de Pathologie (SFP), Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritone (RENAPE), Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP), Société Française de Radiologie (SFR), 2023 (Veziant 2023);

- *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), El Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestiv (GEMCAD), El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), 2023 (SEOM-GEMCAD-TTD 2023);*
- *Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference (WCGCCC), 2021 (WCGCCC 2021).*

Wśród pacjentów HER2-ujemnych, ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się zastosowanie ocenianej interwencji – skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w przypadku CPS ≥ 1 (NCCN 3.2025: kategoria 2A/1, ASCO 2023: siła rekomendacji – silna; SEOM-GEMCAD-TTD 2023: I, A). Bez konieczności określania ekspresji PD-L1 zastosować można chemioterapię (ESMO 2022 i 2024: I, A; NCCN 3.2025: kategoria 2A; PTOK 2015; PGBnRŻ 2022). Należy zauważyć, że wytyczne opracowane i/lub opublikowane przed 2023 r. tj. przed rejestracją ocenianego skojarzenia chemioterapii z pembrolizumabem nie uwzględniają go w swoich zapisach.

Zalecenia krajowe PTOK z 2015 r. skupiają się na jedynych dostępnych w tym czasie opcjach leczenia tj. chemioterapii oraz chemioradioterapii (w guzach połączenia przełykowo-żołądkowego). Zalecanymi przez wytyczne schematami są: DCF (docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl); ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl); ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina); EOX (epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina); CPT-11 + FU/LV (irinotekan + folinian wapniowy + fluorouracyl); XP (kapecytabina + cisplatyna); FUP (fluorouracyl + cisplatyna); ELF (folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl).

Nowsze wytyczne polskie, opublikowane w 2022 r. przez PGBnRŻ zalecają stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny (wytyczne zostały wydane przed rejestracją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu).

W najnowszych spośród odnalezionych zaleceniach NCCN z 2025 r. jako schematy preferowane w leczeniu chorych HER2-ujemnych (zarówno w przypadku gruczolaka żołądka jak i gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego) zostały wskazane przede wszystkim skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie przy PD-L1 CPS ≥ 1 [2A; 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5], pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i cisplatynie PD-L1 CPS ≥ 1 [2A; 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5] oraz niwolumab z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i cisplatynie przy PD-L1 CPS ≥ 1 [2A; 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5] lub tislelizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie

[2A; 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5] lub zolbetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie dla guzów CLDN18.2-dodatnich [1] lub klasyczną chemioterapię opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie lub cisplatynie [2A].

Wytyczne DGHO z 2025 r. zalecają, by u chorych HER2-ujemnych stosować skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 CPS ≥ 1 lub niwolumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 CPS ≥ 5 lub tislelizumabu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny przy PD-L1 TAP $\geq 5\%$.

Leczenie skojarzone pembrolizumabem lub niwolumabem z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie jest zalecane również u chorych na HER2-ujemnego raka żołądka z jednoczesnymi przerzutami do otrzewnej z CPS ≥ 5 , z wskaźnikiem sprawności według Karnofsky'ego $\geq 60\%$ lub ECOG ≤ 2 wg konsensusu ekspertów północnoamerykańskich (*Butensky 2025*).

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2024 r. leczenie pierwszej linii powinno przede wszystkim obejmować chemioterapię opartą na połączeniu fluoropirymidyny i związku platyny [I, A]. Zastosowanie u chorych z PD-L1 CPS ≥ 5 znajduje niwolumab + chemioterapia [I, A], a u chorych z CPS ≥ 1 pembrolizumab + chemioterapia [I, A]. Wcześniejsza wersja wytycznych, opublikowana w 2022 r., a więc przed rejestracją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, wskazywała, że właściwe postępowanie w ramach leczenia pierwszej linii powinno przede wszystkim obejmować chemioterapię opartą na połączeniu fluoropirymidyny i związku platyny [I, A]. U pacjentów w podeszłym wieku preferowanym wyborem jest oksaliplatyna [I, A]. W sytuacjach, gdy leczenie związkami platyny jest źle tolerowane, alternatywę stanowi schemat oparty na irynotekanie i 5-fluorouracylu (5-FU) [II, B]. U chorych z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego zaleca się włączenie niwolumabu do chemioterapii, jeśli ekspresja PD-L1 mierzona wskaźnikiem CPS wynosi ≥ 5 [I, A], natomiast pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią można rozważyć przy CPS ≥ 10 [II, C].B].

Wytyczne ASCO z 2023 r. wskazują, że w pierwszej linii leczenia u chorych na gruczolakoraka żołądka, którzy są HER2-ujemni i wykazują dodatnią ekspresję PD-L1, zaleca się stosowanie niwolumabu w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i związkach platyny, jeśli wartość CPS PD-L1 wynosi ≥ 5 lub terapię skojarzoną pembrolizumabem oraz chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie u pacjentów z CPS PD-L1 ≥ 10 [jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna].

Wytyczne hiszpańskich organizacji SEOM/GEMCAD/TTD z 2023 r. wskazują, że u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 możliwe jest dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej na oksaliplatynie i fluorouracylu

[I, A], natomiast gdy ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1 pembrolizumabu do chemioterapii złożonej z platyny i fluorouracylu [II, A].

Wytyczne opublikowane przez ekspertów francuskich w 2023 r. wskazują, że leczenie u chorych HER-ujemnego przerzutowego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego należy prowadzić z zastosowaniem chemioterapii (CPS < 5) lub skojarzenia chemioterapia + niwolumab (CPS ≥ 5) lub skojarzenia chemioterapia + niwolumab/ chemioterapia + pembrolizumab (CPS ≥ 10). Warto przy tym zaznaczyć, że dokument ten stanowi podsumowanie wytycznych w języku francuskim zamieszczonych na portalu snfge.org już w 2022 r., a więc przed rejestracją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Eksperti zgromadzeni na WCGCCC w 2021 r. zalecają leczenie schematami skojarzonymi z zastosowaniem fluoropirymidyny/platyny oraz inhibitora punktu kontrolnego immunologicznego (wytyczne zostały wydane przed rejestracją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu).

Szczegółowo wytyczne przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast zestawienie klasyfikacji dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych w załączniku 10.1.

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2015 (PTOK 2015)	• Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. • Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. • Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć zamiast wykorzystywania ciągłych wlewów. Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). • Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczyń przeżyć 47% wobec 38%). • Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. • Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub po132Nowotwory żołądka chodnymi platyny. • Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu pierwszej linii chorych z rakiem wykazującym nadmierną ekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadmierną ekspresją

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Polską Grupę Badań nad Rakiem Żołądka (PGBnRŻ), 2022 (PGBnRŻ 2022)	receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana — 17,9 wobec 12,3 miesiąca). • U chorych na zaawansowanego, nieresekcyjnego raka żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny. • Dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HI-PEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych. • U chorych na zaawansowanego, nieresekcyjnego raka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny. Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka żołądka (jeśli leczenie miejscowe nie jest wskazane) Leczenie pierwszego rzutu – oksaliplatyna jest preferowana zamiast cisplatyny ze względu na niższą toksyczność. • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-dodatnich:</u> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab [1]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-ujemnych:</u> ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuksymab-clzb dla guzów CLDN18.2-dodatnich [1]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna [2A]; • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów MSI-H/dMMR (niezależnie od statusu PD-L1):</u> ○ pembrolizumab [2A]; ○ dostarlimab-gxly [2A]; ○ niwolumab i ipilimumab [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab [2A]; • Inne zalecane schematy: ○ fluorouracyl i irynotekan [2A]; ○ paklitaksel z karboplatiną lub cisplatyną [2A]; ○ docetaksel z lub bez irynotekan [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) [2A]; ○ docetaksel, cisplatyna i oksaliplatyna [2A]; • Przydatne w określonych przypadkach:

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	o entrekty nib, larotrekty nib lub repotrekty nib w guzach dodatnich dla fuzji genu <i>NTRK</i> [2B];
	Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego Leczenie pierwszego rzutu – oksaliplatyna jest preferowana zamiast cisplatyny ze względu na niższą toksyczność. • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-dodatnich:</u> - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab [2A]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab [1]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-ujemnych:</u> - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuksymab-clzb dla guzów CLDN18.2-dodatnich [1]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna [2A]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna [2A]; • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów MSI-H/dMMR (niezależnie od statusu PD-L1):</u> - o pembrolizumab [2A]; - o dostarlimab-gxly [2A]; - o niwolumab i ipilimumab [2A]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab [2A]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab [2A]; • Inne zalecane schematy: - o fluorouracyl i irynotekan [2A]; - o paklitaksel z karboplatiną lub cisplatyną [2A]; - o docetaksel z lub bez irynotekan [2A]; - o fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) [2A]; - o docetaksel, cisplatyna i oksaliplatyna [2A]; • Przydatne w określonych przypadkach: - o entrekty nib, larotrekty nib lub repotrekty nib w guzach dodatnich dla fuzji genu <i>NTRK</i> [2B];
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 4.2025)	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), 2025 (DGHO 2025)	Wytyczne dot. terapii pierwszej linii w stadium IV • W stadium IV celem terapii zazwyczaj nie jest leczenie radykalne. Najważniejszym priorytetem jest ogólnoustrojowa farmakoterapia, która może być uzupełniona w indywidualnych przypadkach o lokalne metody terapeutyczne. Aktywna kontrola objawów i leczenie wspomagające, takie jak doradztwo żywieniowe, wsparcie psychospołeczne oraz opieka paliatywna, stanowią integralną część leczenia. Rokowanie pacjentów z miejscowo

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym (ujętych tu łącznie jako „zaawansowany”) rakiem żołądka jest niekorzystne. Badania oceniające skuteczność chemioterapii wykazały medianę przeżycia krótszą niż jeden rok. Istnieją jednak dowody na to, że chemioterapia może wydłużyć przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu do samego leczenia wspomagającego (BSC) oraz utrzymać jakość życia przez dłuższy czas. Długoterminowe wskaźniki przeżycia znacząco poprawiły się dzięki wprowadzeniu terapii celowanych na HER2 i Claudin18.2 oraz inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (immunoterapii). • Chemioterapia ○ Standardem leczenia I linii zaawansowanego raka żołądka jest podwójna chemioterapia: związek platyny + fluoropirymidyna. Oksaliplatyna i cisplatyna mają podobną skuteczność, ale oksaliplatyna jest lepiej tolerowana (szczególnie u osób >65 r.ż.). Fluoropirymidyny można podawać dożylnie (5-FU) lub doustnie (kapecytabina, S-1). Kapecytabina i S-1 są równoważne z 5-FU. 5-FU preferowany przy dysfagii. U osób starszych zaleca się dawki 60–80% standardowych. ○ Dodanie docetakselu do schematu (DCF) poprawiło odpowiedź i przeżycie w badaniu III fazy, ale zwiększyło toksyczność. Zmodyfikowane schematy (np. T-FOX / mFLOT) pokazują korzystniejsze wyniki w niektórych badaniach (wydłużenie przeżycia o 3 miesiące), ale z większą toksycznością – zwłaszcza u osób >65 r.ż. Dlatego schemat potrójny (FLOT/mFLOT) nie jest ogólnym standardem, ale może być rozważany indywidualnie. ○ Schemat irynotekan–5-FU ma podobną skuteczność do schematów opartych na cisplatynie i może być alternatywą, choć brak mu rejestracji w UE. • Rak żołądka HER2-ujemny – rekomendacje zawarte w przedstawionym w publikacji algorytmie leczenia • Niwolumab + chemioterapia są opcją zalecaną u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥5 • Pembrolizumab + chemioterapia są opcją zalecaną u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 • Tislelizumab + chemioterapia są opcją zalecaną u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 TAP ≥5% Wytyczne dot. leczenia systemowego u chorych na raka żołądka z jednoczesnymi przerzutami do otrzewnej • Pacjenci z wskaźnikiem sprawności według Karnofsky’ego ≥60% lub ECOG ≤2: ○ rak HER2 dodatni: fluoropirymidyna, oksaliplatyna i trastuzumab ± pembrolizumab; ○ rak HER2 ujemny: fluoropirymidyna, oksaliplatyna ± niwolumab/pembrolizumab (PD-L1 CPS ≥5); ○ rak z cechą MSI-H/dMMR (niezależnie od statusu PD-L1): fluoropirymidyna, oksaliplatyna, niwolumab/pembrolizumab; ○ rak CLDN-dodatni: fluoropirymidyna, oksaliplatyna i zolbetuksymab (w trakcie oczekiwania na zatwierdzenie przez FDA); ○ najlepsza opieka wspierająca: przeznaczona dla pacjentów, którzy decydują się nie podejmować chemioterapii lub u których ryzyko związane z chemioterapią przewyższa potencjalne korzyści; • Pacjenci z wskaźnikiem sprawności według Karnofsky’ego <60% lub ECOG ≤2: najlepsza opieka wspierająca; Wytyczne dot. terapii pierwszego rzutu • U chorych na gruczolakoraka żołądka, HER2-ujemnego oraz z PD-L1 CPS ≥5, zaleca się terapię pierwszego rzutu niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie [typ zalecenia: oparte na dowodach; korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]; Uzupełnienie do zalecenia:
Konsensus ekspertów dot. leczenia raka żołądka z jednoczesnymi przerzutami do otrzewnej, 2025 (Butensky 2025)	
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2023 (ASCO 2023)	

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- o u chorych na gruczolakoraka żołądka, HER2-ujemnego oraz z PD-L1 CPS 1–5 można rozważyć indywidualnie terapię pierwszego rzutu z niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie; - o u chorych HER2-ujemnych z PD-L1 CPS 0 zaleca się chemioterapię opartą na fluoropirymidynie i platynie bez dodania niwolumabu;
	• <u>U chorych na HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego</u> zaleca się w terapii pierwszego rzutu: niwolumab przy PD-L1 CPS ≥ 5 lub pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 10 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie [typ zalecenia: oparte na dowodach; korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna]; Uzupełnienie do zalecenia: - o u chorych na HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego można rozważyć indywidualnie niwolumab przy CPS 1–5 lub pembrolizumab przy CPS 1–10 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie indywidualnie; - o u chorych na HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka i PD-L1 CPS 0 lub TPS (tumor proportion score) 0% zaleca się chemioterapię bez inhibitora PD-1; • <u>U chorych na HER2-dodatniego wcześniej nieleczonego, nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego</u> zaleca się stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i oksaliplatynie [typ zalecenia: oparte na dowodach; korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna]; Uzupełnienie do zalecenia: - o rekomendacja ma zastosowanie niezależnie od poziomu CPS lub TPS; jednak panel ekspertów zauważa, że w badaniu KEYNOTE-811 u 87% pacjentów wartość CPS PD-L1 wynosiła ≥ 1; - o HER2-dodatniość w badaniu KEYNOTE-811 definiowano jako wynik immunohistochemiczny 3+ lub 2+ z dodatnim testem hybrydyzacji <i>in situ</i> (szczegóły metodologii testowania zawarte są w sekcji przeglądu literatury); - o zalecenie opiera się na porównaniu pośrednim wykazującym korzyść w zakresie odpowiedzi na leczenie u pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811. Oczekuje się na analizę wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS);

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Française de Pathologie (SFP), Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine

Wytyczne dot. leczenia systemowego przerzutowego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego

Leczenie pierwszej linii u chorych z guzami HER2-dodatnimi:

- **trastuzumab i chemioterapia opartą na fluoropirymidynie i platynie [B];**

Leczenie pierwszej linii u chorych z guzami HER2-ujemnymi:

- w przypadku CPS < 5 **wyłącznie chemioterapia [B];**
- w przypadku CPS ≥ 5 **chemioterapia + niwolumab [B];**
- w przypadku CPS ≥ 10 **chemioterapia + pembrolizumab lub niwolumab;**

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
(RENAPE), Société Nationale Française de Coloproctologie (SNFCP), Société Française de Radiologie (SFR), 2023 (Veziant 2023) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), El Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD), El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), 2023 (SEOM-GEMCAD-TTD 2023)	• Dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej na oksaliplatynie i fluorouracylu (schemat podwójny) w leczeniu raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego jest zalecane u pacjentów z CPS ≥ 5 [I, A]; • Włączenie pembrolizumabu do chemioterapii złożonej z platyny i fluorouracylu jest zalecane u chorych z rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego oraz CPS ≥ 1 [II, A], przy czym największą korzyść odnotowuje się w podgrupie z CPS ≥ 10 [I, A]; • Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub skojarzenia chemioterapii z niwolumabem może być rozważane u pacjentów z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niedoborem naprawy niesparowanych zasad (dMMR) [II, B]; • Terapia skierowana przeciwko kładynie (CLDN) 18.2 ma zostać wkrótce włączona do arsenału terapeutycznego. [I, A]; • Obiecującymi strategiami będącymi na wczesnym etapie badań są ludzkie limfocyty CAR-T przekierowane na kładynę 18.2 oraz koniugaty przeciwciało-lek (ADC) skierowane przeciwko kładynie 18.2. [III, C]; • Inne terapie celowane, zależne od dostępności – takie jak inhibitory NTRK w przypadku fuzji genowych (np. entrectynib, larotrectynib) – mogą być brane pod uwagę w wybranych przypadkach, po indywidualnej ocenie [II, B]; Wytyczne dot. chemioterapii pierwszego rzutu, terapii celowanych i immunoterapii Rekomendacje zawarte w tabelach: • Chemioterapia pierwszej linii z platyną i fluoropirymidyną jest zalecana. Oksaliplatyna jest preferowana, szczególnie u starszych pacjentów. S-1 jest powszechnie stosowany u pacjentów azjatyckich [I, A]; • Ze względu na wyższy poziom toksyczności i niepewność dotyczącą korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu do zalecanych schematów podwójnych, chemioterapia pierwszej linii oparta na taksanach w schemacie potrójnym nie jest zalecana jako standardowe postępowanie [I, C]; • Irynotekan–5-FU może być rozważany jako alternatywna opcja dla pacjentów, którzy nie tolerują związków platyny [II, B]; • Niwolumab + chemioterapia są zalecane w leczeniu zaawansowanego, nieleczzonego wcześniej gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz przełyku z PD-L1 CPS ≥ 5, na podstawie wyników badania <i>CheckMate 649</i> [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; • Pembrolizumab + chemioterapia są zalecane w leczeniu gruczolakoraka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego z PD-L1 ≥ 1, na podstawie wyników badania <i>KEYNOTE-859</i> [I, B; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; • Pembrolizumab + chemioterapia powinny być rozważone w leczeniu gruczolakoraka przełyku z PD-L1 ≥ 10, na podstawie wyników badania <i>KEYNOTE-590</i> [II, C; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; Rekomendacje zawarte na schemacie terapeutycznym • Zaleca się zastosowanie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na połączeniu platyny i fluoropirymidyny [I, A]. Zalecane związki platyny to oksaliplatyna lub cisplatyna. Oksaliplatyna jest preferowana, szczególnie u starszych pacjentów. Zalecane fluoropirymidyny to dożylny 5-FU, doustna kapecytabina lub doustny S-1. Irynotekan–5-FU może być rozważany jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie tolerują związków platyny lub u których nastąpiła progresja wkrótce po wcześniejszej terapii adiuwantowej opartej na platynie.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	• W przypadku guzów PD-L1 dodatnich, z CPS ≥ 5 należy dodać do chemioterapii inhibitor PD-1 (ICI) [I, A; MCBS 4]. W przypadku guzów PD-L1 dodatnich, z CPS 1-4 należy rozważyć dodanie do chemioterapii inhibitor PD-1 (ICI) [B]. Niwolumab + chemioterapia powinny być rozważane w leczeniu zaawansowanego, nieleczzonego raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub gruczolakoraka żołądka u pacjentów z wynikiem CPS PD-L1 1-4 oraz powinny być podawane przy CPS ≥ 5 (zatwierdzenie FDA bez ograniczeń co do CPS PD-L1, zatwierdzenie EMA dla CPS ≥ 5). Wyższe poziomy ekspresji PD-L1 wiążą się z wyższą skutecznością. CPS 1-4 wiąże się z graniczną skutecznością (np. HR 0,95 w badaniu <i>CheckMate 649</i>). Pembrolizumab + chemioterapia powinny być rozważane w leczeniu zaawansowanego, nieleczzonego raka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego i przełyku u pacjentów z CPS PD-L1 1-9 i powinny być podawane przy CPS ≥ 10 (zatwierdzenie EMA dla raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego przy CPS PD-L1 ≥ 1 oraz dla raka przełyku przy CPS ≥ 10). Wyższe poziomy PD-L1 wiążą się z wyższą skutecznością. CPS 1-9 wiąże się z mniejszą skutecznością (HR 0,83 w badaniu <i>KEYNOTE-859</i>). • W przypadku guzów CLDN 18.2 pozytywnych ($\geq 75\%$ IHC 2+ lub 3+) zaleca się dodanie zolbetuksymabu [I, A; MCBS 2]. Na podstawie pozytywnych wyników z trzech badań, niektóre inne inhibitory PD-1/PD-L1 są zatwierdzone i dostępne w różnych regionach (np. tislelizumab, sintilimab, toripalimab). Jedynym dostępnym leczeniem celowanym dla PD-L1 dodatniego CLDN18.2-dodatniego pacjenta jest zolbetuksymab; inhibitory PD-1 i przeciwciała anty-CLDN18 nie były porównywane w tym kontekście. • W przypadku guzów MSI-high/dMMR zaleca się dodanie inhibitora PD-1 [II, A; MCBS 3]. Analizy podgrup z badań I linii, takich jak <i>CheckMate 649</i>, <i>KEYNOTE-062</i> i <i>KEYNOTE-859</i>, konsekwentnie wykazują duże korzyści, jeśli inhibitory PD-1 są stosowane jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z rakiem MSI-high/dMMR, w tym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Podobne dane uzyskano w badaniach niemających wpływu na zatwierdzenie. Pytanie, czy chemioterapia powinna być łączona z inhibitorem PD-1/PD-L1 pozostaje otwarte. Jeśli wymagane jest szybkie złagodzenie objawów, należy rozważyć początkową fazę z samą chemioterapią. • W przypadku guzów PD-L1 CPS < 1 i CLDN 18.2 ujemnych można, u wybranych chorych zastosować docetaksel. Docetaksel + chemioterapia może być rozważany u wybranych pacjentów z zaawansowanym, nieleczonym rakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku z CPS PD-L1 < 1. Wybór pacjentów powinien obejmować wydolność organizmu, wiek, choroby współistniejące, wcześniejsze leczenie taksanami w kontekście okołoperacyjnym, potrzebę natychmiastowej odpowiedzi, preferencje pacjenta i dostępność leczenia. W badaniu azjatyckim wykazano przewagę TFLOX nad FOLFOX: docetaksel 50 mg/m², oksaliplatyna 85 mg/m², kwas folinowy 400 mg/m², 5-FU w bolusie i następnie 5-FU w ciągłym wlewie przez 46 h (q2w). Należy rozważyć także czynniki takie jak G-CSF i profil działań niepożądanych. Korzyści utrzymano w różnych podgrupach. U starszych pacjentów (> 65 lat), osób z gorszą wydolnością i z nie-dyfuzyjnym typem gruczolakoraka obserwowano większe korzyści. • Gastrektomia nie jest rutynowo zalecana u pacjentów z rakiem żołądka i przerzutami, z wyjątkiem wybranych przypadków, np. w sytuacjach pilnych (np. niedrożność) lub gdy wymagane jest cytoredukcyjne leczenie w ramach wielodyscyplinarnego zespołu.
	<u>Wytyczne dot. chemioterapii pierwszego rzutu, terapii celowanych i immunoterapii</u> • Zaleca się zastosowanie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na połączeniu platyny i fluoropirymidyny. Preferowaną opcją jest oksaliplatyna, szczególnie u pacjentów starszych [I, A]. S-1 (tegafur, gimeracyl i oteracyl) jest powszechnie stosowany u pacjentów azjatyckich [I, A]; • Ze względu na większą toksyczność oraz niepewną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu do zalecanych schematów dwulekowych, chemioterapia trójkowa oparta na taksanach nie jest zalecana jako standardowe postępowanie [I, C]; • Schemat irynotekan + 5-FU może być rozważony jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie tolerują związków platyny [II, B]; • Trastuzumab + chemioterapia są zalecane u pacjentów z nowotworami HER2-dodatnimi [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-A];

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2022 (ESMO 2022)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Western Canadian Gastro-intestinal Cancer Consensus Conference (WCGCCC), 2021 (WCGCCC 2021)	• Niwolumab + chemioterapia są rekomendowane w leczeniu zaawansowanego, nieleczonego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]; • Pembrolizumab jest zatwierdzony u pacjentów z gruczolakorakiem przełyku i OGJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 [II, C; ESMO-MCBS v1.1: 4]; • Leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem fluoropirymidyny/platyny oraz inhibitora punktu kontrolnego immunologicznego powinno być rozważone u pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym rakiem przełyku, żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego. W przypadku gruczolakoraka z wynikiem PD-L1 $< 1\%$, nie wykazano korzyści z zastosowania inhibitora punktu kontrolnego w leczeniu pierwszego rzutu. • U pacjentów, u których chemioterapia może nie być możliwa immunoterapia może być rozważona w przypadku guzów z dodatnią ekspresją PD-L1. • U pacjentów, którzy nie otrzymali immunoterapii w leczeniu pierwszego rzutu można rozważyć jej zastosowanie w guzach z dodatnią ekspresją PD-L1. • U pacjentów z nowotworami z deficytem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR), należy rozważyć immunoterapię.
5-FU – 5-fluorouracyl; CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna; CLDN 18.2 – kładyna 18.2; DCF – docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl; dMMR – deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>mismatch repair deficient</i>); ECF – epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl; ECX – epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina; ELF – folinian wapniowy + etopozyd + fluorouracyl; EOX – epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina; FOLFOX – kwas folinowy + 5-FU (5-fluorouracyl) + oksaliplatyna; FUP – fluorouracyl + cisplatyna; HER2 – receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>); PD-L1 – receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i>); S-1 – Tegafur + gimeracyl + oteracyl; XP – kapecytabina + cisplatyna.	

2.4.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia finansowaniem w leczeniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego są:

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - cisplatyna (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - cyklofosfamid (ICD-10 C16 z podkodami);
 - dakarbazyna (ICD-10 C16 z podkodami);
 - docetaksel (ICD-10 C16 z podkodami);
 - doksorubicyna (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - epirubicyna (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - etopozyd (ICD-10 C16 z podkodami);
 - fluorouracyl (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - ifosfamid (ICD-10 C16 z podkodami);
 - irynotekan (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - kapecytabina (ICD-10 C16);
 - karboplatyna (ICD-10 C15-C16);
 - lanreotyd (ICD-10 C15-C16 z podkodami);
 - oktreotyd (ICD-10 C16 z podkodami);
 - oksaliplatyna (ICD-10 C16 z podkodami);
 - paklitaksel (ICD-10 C15 oraz ICD-10 C16 jedynie w przypadku zaawansowanego raka żołądka w drugiej linii leczenia),
 - winkrystyna (ICD-10 C16 z podkodami); winorelbina (ICD-10 C16 z podkodami);
 - trastuzumab i.v. stosowany w skojarzeniu z cisplatyną (albo oksaliplatyną) i fluorouracylem albo cisplatyną (albo oksaliplatyną) i kapecytabiną u chorych na potwierdzonego histologicznie gruczolowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 w badaniu FISH oraz zaawansowaniem w stadium uogólnienia z wskazaniami do leczenia paliatywnego zgodnymi z ChPL lub wytycznymi PTOK (ICD-10 C16 z podkodami);
- w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”:
 - z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie wg schematu CAPOX lub FOLFOX) w przypadku dorosłych chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (pierwsza linia leczenia);
- ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku dorosłych chorych, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (druga linia leczenia);
- triflurydyna z typiracylem w przypadku chorych na gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w stadium uogólnionym (obecność przerzutów w narządach odległych), u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan; dodatkowo w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2 (trzecia linia leczenia).

2.5 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Gruzołakorak żołądka oraz gruczołakorak połączenia żołądkowo-przełykowego stanowią istotne wyzwanie zdrowotne zarówno na poziomie globalnym, jak i krajowym. W 2022 roku na świecie odnotowano ponad 968 tys. nowych zachorowań na raka żołądka, a liczba zgonów wyniosła blisko 660 tys., co plasuje ten nowotwór na piątym miejscu pod względem zarówno zapadalności, jak i śmiertelności. W Polsce nowotwory żołądka pozostają jednymi z najczęściej rozpoznawanych i jednocześnie najbardziej śmiertelnych nowotworów układu pokarmowego.

Z uwagi na bezobjawowy przebieg choroby we wczesnych stadiach, większość pacjentów rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym. W tej populacji rokowanie jest szczególnie niekorzystne – 5-letni odsetek przeżyć wynosi zaledwie 5,9%, co jednoznacznie wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych opcji terapeutycznych.

Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia, na co wpływa m.in. nasilone zmęczenie, utrata apetytu, bezsenność, ból oraz inne uciążliwe objawy. Choroba generuje również znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, wynikające z konieczności częstych hospitalizacji, leczenia paliatywnego oraz długoterminowej opieki.

Pomimo postępu w leczeniu dzięki zastosowaniu immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu nowotworów, w Polsce taka opcja terapeutyczna (skojarzenie niwolumabu z chemioterapią standardową) jest udostępniana jedynie pacjentom bez ekspresji HER2, z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Szacuje się, że taki poziom ekspresji PD-L1 stwierdzany jest jedynie u około 60% chorych, podczas gdy CPS ≥ 1 stwierdzana jest u aż około 80%. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużać przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego GC/GEJ z brakiem ekspresji HER2 i ekspresją PD-L1.

Badanie fazy 3 KEYNOTE-859 wykazało, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), a terapia wiązała się też z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie pogorszoną jakością życia.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy KEYTRUDA stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (*ChPL KEYTRUDA 2025*).

Wnioskowana populacja docelowa dla ocenianego skojarzenia jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego i została dodatkowo uszczegółowiona kryteriami wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowany program lekowy obejmuje zastosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
- 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;

-
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
 - 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
 - 11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
 - 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
 - 13) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
 - 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
 - 15) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z rocznymi raportami Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2022 roku w Polsce odnotowano 4 916 nowych przypadków zachorowań na raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD 10: C16). Jednocześnie, dostępne dane historyczne i prognozy KRN nie wskazują wyraźnego trendu wzrostu lub spadku zachorowalności – w latach 2021-2022, po uprzednim spadku wykrywalności związanym z pandemią COVID-19, zaobserwowano niewielki wzrost liczby zachorowań (z 4,6 na 4,9 tys.), natomiast prognozowana przez KRN na 2023 r. wynosi 4 552, tj. na poziomie niższym niż w latach poprzednich (*Didkowska 2024*). Z tego względu, w oszacowaniu liczebności populacji przyjęto roczną liczbę zachorowań na poziomie obserwowanym przez KRN w ostatnim roku (4 916 przypadków rocznie).

W celu wyznaczenia odsetka przypadków GC/GEJ w stadium zaawansowanym, tj. miejscowo zaawansowanym (st. III) nieresekcyjnym lub przerzutowym (st. IV), wykorzystano strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworów górnego układu pokarmowego (ICD-10 C16, C26) zaczerpniętą z publikacji *Więckowska 2015*, przygotowanej na potrzeby sporządzania mapy potrzeb zdrowotnych dla obszaru onkologii dla Polski w 2012 roku. Stadium IV zaawansowania (choroba przerzutowa) w momencie diagnozy stwierdzono u 54,6%, a stadium III – u kolejnych 28,3% chorych. Odsetek nowotworów nieoperacyjnych wśród st. III oszacowano na 57,9%, zgodnie z częstością przeprowadzenia zabiegu resekcji guza u pacjentów z GC/GEJ w st. III w 2013-2021 r. wg rejestru Cancer Research UK. Przyjmując ponadto, że u 33% nastąpi progresja ze stadium wczesnego (st. I-II) do stadium III (*NICE TA 997*), oszacowana roczna liczba nowych przypadków zaawansowanego GC/GEJ w Polsce wynosi 3,7 tys. osób.

Po uwzględnieniu udziału raka gruczołowego w liczbie rozpoznań GC/GEJ (90-95%, średnio 92,5%; *CADTH 2024*) oraz odsetka pacjentów otrzymujących leczenie systemowe choroby zaawansowanej (średnio 65%, w zakresie 50-75% (*Le 2020, Zhang 2025, Luna 2024*); szacunkowa liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pierwszej linii zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wynosi 2,2 tys. rocznie. Przyjmując następnie, że brak nadekspresji receptora HER2 potwierdza się u 82% osób (*Chua 2012*), ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS ≥ 1 dotyczy 80,1% chorych (*KEYNOTE-859 i CheckMate 649*), a 81,3% pacjentów znajduje się w stanie sprawności ECOG 0-1 na etapie pierwszej linii leczenia (*Le 2020*), łączną liczebność populacji docelowej oszacowano na **1 169** osób rocznie, z czego 68% (795 chorych) stanowi subpopulacja, w której aktualnie w programie B.58 refundowany jest niwolumab (CPS GTE ≥ 5), a 32% (374 chorych) – subpopulacja bez wskazań do

zastosowania niwolumabu (CPS GTE ≥ 1 i < 5). Etapy oraz szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonego oszacowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Kryterium	Odsetek	Liczebność (2025)	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka	-	4 916	Dane KRN
Stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy			
St. 1-2	17,1%	839	MPZ (Więckowska 2015)
St. 3	28,3%	1 393	
St. 4	54,6%	2 684	
Progresja do raka zaawansowanego			
ze st. 1-2 → st. 3	33,0%	277	NICE TA 997
st. 3 nieoperacyjny (wśród wszystkich st. 3)	57,9%	967	Cancer Research UK (2013-2021)
Rak zaawansowany (st. 3 nieoperacyjny + st. 4)	-	3 651	Na podstawie powyższych
w tym: gruczolakorak	92,5%	3 377	CADTH 2024
w tym: otrzymujący leczenie systemowe 1 linii	64,8%	2 189	Średnia z Le 2020, Zhang 2025, Luna 2024
w tym: potwierdzenie raka HER2-ujemnego	82,0%	1 795	Chua 2012
w tym: inne kryteria (np. ECOG 0-1)	81,3%	1 459	Le 2020
w tym: potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS GTE ≥ 1	80,1%	1 169	Średnia z KEYNOTE-859 i CheckMate 649 (Rha 2023, Janjigian 2021)
Liczba chorych spełniających kryteria (populacja docelowa), w tym:	-	1 169	
subpopulacja CPS GTE ≥ 5 (wspólna z NIVO)	68,0%	795	Średnia z KEYNOTE-859 i CheckMate 649 (Rha 2023, Janjigian 2021)
subpopulacja CPS GTE ≥ 1 i < 5 (rozłączna z NIVO)	32,0%	374	

Szczegółowe omówienie oszacowania liczebności populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet leku Keytruda.

5 Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Produkt leczniczy KEYTRUDA zarejestrowany jest w wielu wskazaniach obejmujących choroby nowotworowe. 23 listopada 2023 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku KEYTRUDA o zastosowanie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (KE KEYTRUDA 2023).

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Produkt leczniczy KEYTRUDA będzie stosowany w schemacie skojarzonym z FP (5-fluorouracyl + cisplatyna) lub CAPOX (oksaliplatyna + kapecytabina).

W poniższych rozdziałach zamieszczono informacje z charakterystyk produktów leczniczych dla substancji czynnych zawartych w schemacie stanowiącym ocenianą interwencję.

5.1 Charakterystyka produktów leczniczych

5.1.1 Pembrolizumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. (*ChPL KEYTRUDA 2025*).

Tabela 19. Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1024/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19.06.2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Kod ATC		L01FF02
Dostępne preparaty		KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u>

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

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

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentek z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, NDRP lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, *Area Under the Curve*) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnęto przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{min}) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni ($AUC_{0-3\text{tyg.}}$) wynosiła $794 \mu\text{g} \cdot \text{dobę}/\text{ml}$ podczas stosowania dawki $2 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. co 3 tygodnie i $1053 \mu\text{g} \cdot \text{dobę}/\text{ml}$ podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentek z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości $C_{\min}$ w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentek z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany $C_{\max}$ w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentek

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensiem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej $2 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku ≥ 3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

Zaburzenia czynności nerek: Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, *National Cancer Institute*)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wskazanie

Czerniak

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentek z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych.

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

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1 ChPL).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*)

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

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
 - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Rak szyjki macicy

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III- IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)	
	Gruzolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, <i>gastro-oesophageal junction</i>) - Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. - Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Rak dróg żółciowych (ang. BTC, <i>biliary tract carcinoma</i>) - Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.
Dawkowanie i sposób podawania	Ocena ekspresji PD-L1 Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatkowej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1). Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4 ChPL) Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny >1,5 do ≤3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥3 ze stężeniami kreatyniny >3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenia glukozy >250 mg/dl lub >13,9 mmol/l) lub z kwasicią ketonową	U pacjentek z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Nadczynność tarczycy stopnia ≥3.	
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

UWAGA: wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentek z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych **pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem** ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.

Reakcje skórne

5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy powyżej GGN

Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT >5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >3 razy powyżej GGN

Zakończyć

U pacjentek z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT $\geq 50\%$ trwającym ≥ 1 tydzień

Zakończyć

Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, *toxic epidermal necrolysis*)

Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*

Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN

Zakończyć

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)

Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*

Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.

Zakończyć

Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4.

Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4.

Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.

Zakończyć

Reakcje związane z infuzją dożylną

Stopnie 3 lub 4

Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych *National Cancer Institute* (ang. NCI-CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.

* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)	
	U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane. Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentek z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1. Szczególne grupy pacjentów <i>Osoby w podeszłym wieku:</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). <i>Zaburzenia czynności nerek:</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL). <i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL). <i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z czerniakiem lub z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL. Sposób podawania Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Identyfikowalność W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu. Ocena ekspresji PD-L1 W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentek z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii o podłożu immunologicznym może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2 ChPL). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2 ChPL).

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentek z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentek z zaburzeniami endokryologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentek otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentek należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).

U pacjentek otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentek, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentek należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentek z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, *Veno-Occlusive Disease*). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiąganych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentek po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentek, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentek po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentek w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentek z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze środkowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)	
	przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce >10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN, AspAT, AlAT > 2,5 x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1 ChPL). Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentek pod warunkiem odpowiedniego postępowania. Karta dla pacjenta Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA.

5.1.2 5-florouracyl

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Fluorouracil Accord z dnia 20.12.2024 r. (*ChPL Fluorouracil Accord 2024*).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-florouracyl).

Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-florouracyl)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	16642
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.09.2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 20.12.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn
Kod ATC		L01BC02
Dostępne preparaty		Fluorouracil Accord, 50 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Mechanizm działania		Mechanizm działania Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa jako antymetabolit. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może być także włączony do RNA hamując jego syntezę.
Wskazanie		Fluorouracyl jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Fluorouracyl wskazany jest w leczeniu niżej wymienionych nowotworów złośliwych i chorób: • w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, • jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy, • w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, • w leczeniu zaawansowanego raka trzustki,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-fluorouracyl)

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

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym. Pacjenci muszą być ściśle i często monitorowani w trakcie leczenia. Ryzyko i korzyści wynikające z podania produktu leczniczego powinny być rozważone indywidualnie w stosunku do każdego pacjenta przed każdym podaniem produktu leczniczego.

Sposób podawania

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

Przedstawione zalecenia są ogólne. Przed podaniem produktu leczniczego należy odnieść się do obowiązujących lokalnych lub międzynarodowych wytycznych.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem i podaniem produktu leczniczego.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne:

Dawka 5-fluorouracylu i schemat dawkowania zależą od wybranego schematu leczenia, wskazania, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz zastosowanego wcześniej leczenia. Schematy leczenia różnią się w zależności od zastosowania fluorouracylu w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi lub zastosowania jednocześnie dawki kwasu folinowego.

Liczba cykli leczenia powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego w oparciu o lokalnie obowiązujące protokoły leczenia i wytyczne, biorąc pod uwagę powodzenie leczenia oraz indywidualną tolerancję pacjenta.

Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.

Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują którekolwiek z poniższych objawów:

- ciężkie wyniszczenie organizmu,
- pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przeżytym w ciągu ostatnich 30 dni,
- zmniejszenie czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-fluorouracyl)	
	Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku otrzymujący fluorouracyl powinni być monitorowani przed każdym podaniem leku w kierunku wystąpienia toksyczności hematologicznej (zmniejszenie ilości płytek krwi, leukocytów i granulocytów), toksyczności układu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub toksyczności neurologicznej oraz, jeśli to konieczne należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego lub wstrzymać jego podawanie. Konieczność dostosowania dawki leku lub przerwania leczenia zależą od wystąpienia działań niepożądanych. Wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej takich jak: zmniejszona liczba leukocytów ($\leq 3500/\text{mm}^3$) i (lub) płytek krwi ($\leq 100000/\text{mm}^3$) może wymagać przerwania leczenia. Decyzję o wznowieniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od sytuacji klinicznej. Rak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego: Zalecana okołooperacyjna chemioterapia obejmuje schemat ECF, czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała/dobę podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 3 tygodnie. Zaleca się zastosowanie 6 cykli leczenia, w zależności od powodzenia leczenia i tolerancji pacjenta na produkcie leczniczego.
Przeciwwskazania	Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku: • Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Potencjalnie ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna) • U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym • U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych • leków przeciwnowotworowych • Leczenia chorób niezłośliwych • Ciężkich zaburzeń czynności wątroby • Jeśli pacjent był leczony brywudyną, sorywudyną lub ich chemicznymi analogami, które są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU- dehydrogenazy dihydropyrimidyny (ang. <i>dihydropyrimidine dehydrogenase</i> – DPD) (patrz punkt 4.5 ChPL). Fluorouracylu nie wolno stosować w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia brywudyną, sorywudyną lub ich chemicznie pokrewnymi analogami. • Fluorouracylu nie wolno podawać pacjentom homozygotycznym względem dehydrogenazy dihydropyrimidyny. • U kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). • U pacjentów z rozpoznanyim całkowitym niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą: zaburzeń hematologicznych, wpływu na przewód pokarmowy; pacjentów szczególnego ryzyka; zaburzeń czynności nerek i wątroby; kardiotoxyczności; działania immunosupresyjnego, zespołu ręka-stopą; encefalopatii; zespołu rozpadu guza; niedoboru dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD); monitorowania stężeń terapeutycznych 5-fluorouracylu; reakcji nadwrażliwości na światło; połączenia fluorouracylu i kwasu folinowego oraz zawartości sodu.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Fluorouracyl powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu cytotoksycznym.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-florouracyl)	
	Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie przez lub pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.

5.1.3 Cisplatyna

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cisplatin-Ebewe z dnia 19.09.2024 r. (*ChPL Cisplatin-Ebewe 2024*).

Tabela 21. Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 19903
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.09.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC		L01XA01
Dostępne preparaty		Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)

Mechanizm działania	Mechanizm działania Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.
Wskazanie	• Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. • Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Dawkowanie i sposób podawania	Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem (patrz punkt 6.6 ChPL). Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej (patrz niżej). Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną (patrz punkty 4.4 i 6.2 ChPL). Dorośli i dzieci Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci. W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: - pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; - dawka 20 mg/m² pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6 ChPL) należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)	
	Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów: - 0,9% roztwór chlorku sodu, - 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1). Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin. Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin. Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylne podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc. W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego. • Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. • Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych. • Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). • Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze. • Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie (patrz punkt 4.5 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują: działanie nefrotoksyczne; neuropatie; działanie ototoksyczne; nadwrażliwość; czynność wątroby i parametry hematologiczne; możliwe działanie rakotwórcze; reakcje w miejscu podania.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)	
	Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

5.1.4 Oksaliplatyna

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Oxaliplatin Kabi z dnia 28.06.2024 r. (*ChPL Oxaliplatin Kabi 2024*).

Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego – Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 17086
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 16 listopada 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 10 lutego 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28.06.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC		L01XA03
Dostępne preparaty		Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Mechanizm działania		Mechanizm działania Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową. NL/H/4321/001/IB/045 14

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna)	
	Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> w różnych modelach opornych na cisplatynę. Zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i> obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.
Wskazanie	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: • leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; • leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U PACJENTÓW DOROSŁYCH Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4 ChPL). Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem. Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc. Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej. Szczególne grupy pacjentów <i>Zaburzenia czynności nerek</i> Oksaliplatyny nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc. (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). <i>Niewydolność wątroby</i> W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych wydały się być związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby. <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i>

Charakterystyka produktu leczniczego – Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna)	
	Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich objawów toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Dlatego, nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona (patrz punkt 5.1 ChPL). <i>Sposób podawania</i> Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej. Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta. Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podawana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu. W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.
Przeciwwskazania	Oksaliplatyna jest przeciwwskazana: • u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; • podczas karmienia piersią; • u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofili $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$; • u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia; • u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę) (patrz punkt 5.2 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują: zaburzenia czynności nerek; reakcje nadwrażliwości; objawy neurologiczne; neuropatia obwodowa; zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. <i>Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome</i>, RPLS); nudności, wymioty, biegunka, odwodnienie i zmiany hematologiczne; wpływ na układ oddechowy; zaburzenia krwi; wydłużenie odstępu QT; rabdomioliza; wrzody żołądkowo-jelitowe/krwawienie i perforacja wrzodów żołądkowo-jelitowych; działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia; wpływ na wątrobę; antykoncepcja u mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym; płodność u mężczyzn i kobiet.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

5.1.5 Kapecytabina

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Capecitabine Accord z dnia 04.04.2025 r. (*ChPL Capecitabine Accord 2025*).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Tabela 23. Charakterystyka produktu leczniczego – Capecitabine Accord (kapecytabina).

Charakterystyka produktu leczniczego – Capecitabine Accord (kapecytabina)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/762/001-003 EU/1/12/762/004-006 EU/1/12/762/019-021 EU/1/12/762/007-009 EU/1/12/762/010-012 EU/1/12/762/022-024 EU/1/12/762/013-015 EU/1/12/762/016-018 EU/1/12/762/025-027
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 stycznia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 04.04.2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe. antymetabolity, analogi pirymidyn
Kod ATC		L01BC06
Dostępne preparaty		Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane. Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane. Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Capecitabine Accord (kapecytabina)	
Mechanizm działania	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.
Wskazanie	Produkt Capecitabine Accord jest wskazany w leczeniu: • uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) (patrz punkt 5.1 ChPL); • chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1 ChPL); • pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1 ChPL); • w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1 ChPL) u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. • w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.
Dawkowanie i sposób podawania	Produkt Capecitabine Accord powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Capecitabine Accord w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² pc. oraz 1000 mg/m² pc. zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2. Dawkowanie Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1) Leczenie skojarzone Rak okrężnicy oraz rak żołądka W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800/1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc. w 1. dniu.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Capecitabine Accord (kapecytabina)	
	Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Sposób podawania Produkt Capecitabine Accord, tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku. Tabletek produktu Capecitabine Accord nie należy rozkruszać ani przecinać.
Przeciwwskazania	• Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, • Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL lub fluorouracyl, • Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4 ChPL), • Okres ciąży i laktacji, • Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, • Ciężka niewydolność wątroby, • Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), • Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL interakcje z innymi lekami), • Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Określone w ChPL specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują: działania niepożądane ograniczające wielkość dawki; biegunka; odwodnienie; zespół dłoniowo-podeszwy; kardi toksyczność; hipo- lub hiperkalcemia; choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego; cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe; leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny; brywudyna; zaburzenia czynności wątroby; zaburzenia czynności nerek; niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD); całkowity niedobór DPD; częściowy niedobór DPD; badanie diagnostyczne w kierunku niedoboru DPD; charakterystyka genotypowa niedoboru DPD; charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD; powikłania okulistyczne; ciężkie reakcje skórne; substancje pomocnicze; zawartości sodu.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt Capecitabine Accord powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy KEYTRUDA jest finansowany ze środków publicznych, w ramach licznych programów lekowych (szczegółowe informacje zaprezentowano poniżej).

Wszystkie pozostałe produkty lecznicze stosowane w ramach terapii skojarzonej objęte są obecnie refundacją są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z wykazu leków refundowanych, dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025). Szczegółowy opis finansowania zawarto w rozdziale 2.4.2 i załączniku 10.4.

Tabela 24. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; B.9.FM; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.148.; <8>B.141.FM.; <9>B.159	bezpłatny	0

B.4. – Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20);

B.6. – Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45);

B.9.FM – Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50);

B.10. – Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64);

B.52. – Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32);

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

B.59. – Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43);

B.141.FM – Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68);

B.148. – Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54);

B.159. – Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy KEYTRUDA nie podlegał ocenie AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania ocenianego skojarzenia odnaleziono na stronach: AWTTC (AWTTC 2021), CADTH (CADTH 2024), HAS (HAS 2024), IQWiG (IQWiG 2024), NCPE (NCPE 2021, NCPE 2025), NICE (NICE 2024), SMC (SMC 2024). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 26.08.2025 r.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 .
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> nieleczonej miejscowo zaawansowanej nieoperacyjnej lub przerzutowej HER2-ujemnej gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2024	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2024	wykazana dodatkowa korzyść	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	negatywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 .
		2025	negatywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2021	ocena wstrzymana	<u>Wskazanie:</u> leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 .
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory	–	–	–

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	Committee (PBAC)			

Kanadyjski CADTH wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyn w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub z przerzutami gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, HER2-ujemnych (CADTH 2024), pod warunkiem spełnienia określonych poniżej warunków.

Tabela 26. Warunki refundacji określone w rekomendacji CADTH (CADTH 2024).

Warunek refundacyjny	Uzasadnienie	Wytyczne wdrożeniowe
1. Leczenie pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i związki platyny należy rozpocząć u pacjentów spełniających wszystkie poniższe warunki: 1.1. Wiek ≥ 18 lat 1.2. Wcześniej nieleczony rak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), miejscowo zaawansowany nieresekcyjny lub przerzutowy, HER2-ujemny	Dane z badania KEYNOTE-859 wykazały statystycznie istotne korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów spełniających powyższe kryteria.	—
2. Pacjenci nie mogą: 2.1. Mieć aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) 2.2. Mieć historii leczenia terapią anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 w ustawieniu zaawansowanym lub przerzutowym	Badanie KEYNOTE-859 wykluczyło pacjentów z aktywnymi przerzutami do OUN oraz tych, którzy wcześniej otrzymywali terapię anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub inne terapie skierowane przeciwko receptorom stymulującym lub hamującym limfocyty T. W związku z tym, korzyść kliniczna wynikająca z leczenia pembrolizumabem w tej grupie pacjentów nie została udowodniona.	Komitet pERC zgodził się z opinią ekspertów klinicznych, że rozsądne może być ponowne leczenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię adiuwantową z inhibitorem PD-1, PD-L1 lub PD-L2 oraz pembrolizumabem w ustawieniu zaawansowanym/przerzutowym, jeżeli od zakończenia terapii adiuwantowej minęło co najmniej 6 miesięcy.
3. Pacjenci muszą mieć dobrą sprawność ogólną	Badanie KEYNOTE-859 obejmowało pacjentów ze statusem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.	Komitet pERC zgodził się z opinią ekspertów klinicznych, że pacjenci z ECOG > 1 mogą być leczeni według decyzji lekarza prowadzącego.
Warunek przerwania leczenia		
4. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregoś z poniższych: 4.1. Kliniczna progresja choroby 4.2. Niedopuszczalna toksyczność	W badaniu KEYNOTE-859 leczenie przerwano w momencie progresji choroby lub wystąpienia toksyczności, zgodnie z praktyką kliniczną. Pacjenci byli leczeni	Komitet pERC zgodził się z opinią ekspertów klinicznych, że uzasadnione może być ponowne

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Warunek refundacyjny	Uzasadnienie	Wytyczne wdrożeniowe
4.3. Zakończenie 24 miesięcy leczenia (np. 35 cykli podawanych co około 3 tygodnie)	pembrolizumabem maksymalnie przez 35 cykli (około 24 miesiące).	podanie pembrolizumu w przypadku nawrotu choroby (do 17 dodatkowych dawek co 3 tygodnie, czyli do 12 miesięcy), według decyzji lekarza prowadzącego, u pacjentów, którzy zakończyli leczenie pembrolizumabem w ciągu 2 lat od rozpoczęcia terapii i przed wystąpieniem progresji choroby lub po uzyskaniu całkowitej remisji.
5. Jeden ze składników leczenia może być odstawiony według decyzji lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.	W badaniu KEYNOTE-859 możliwe było czasowe przerwanie lub odstawienie jednego składnika leczenia (pembrolizumu lub chemioterapii) z powodu toksyczności, a leczenie mogło być wznowione po poprawie tolerancji.	–
Zalecenia dotyczące przepisywania		
6. Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią powinien być przepisywany przez klinicystów posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu nowotworów żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających doświadczenie w podawaniu terapii systemowych oraz zarządzaniu działaniami niepożądanymi związanymi z immunoterapią.	Celem tego warunku jest zapewnienie, że leczenie jest przepisywane wyłącznie odpowiednim pacjentom, a działania niepożądane są odpowiednio i terminowo kontrolowane.	–
7. Pembrolizumab powinien być przepisywany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i związek platyny.	W badaniu KEYNOTE-859 pembrolizumab był podawany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem plus cisplatyną lub kapecytabiną plus oksaliplatyną. Nie ma dowodów potwierdzających kliniczną skuteczność pembrolizumu w monoterapii.	–
Cena		
8. Cena pembrolizumu w połączeniu z chemioterapią powinna być negocjowana w taki sposób, aby nie przekraczała kosztu leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią.	Wyniki metaanalizy sieciowej, opinie ekspertów klinicznych oraz analiza farmakoeconomiczna wykazały, że OS (przeżycie całkowite) i PFS (przeżycie bez progresji) są podobne u pacjentów otrzymujących leczenie pembrolizumabem lub niwolumabem w połączeniu z chemioterapią. W związku z tym brak jest wystarczających dowodów na uzasadnienie wyższej ceny pembrolizumu.	–

W 2024 r. eksperci NICE wydali pozytywną rekomendację dla finansowania pembrolizumu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu nieleczonego miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , pod warunkiem dostarczenia leku na warunkach zgodnych z umową zawartą z Wnioskodawcą (NICE 2024). W tym samym roku również szkocka agencja SMC wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny stosowanego jako leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (SMC 2024). Walijska agencja AWTTTC odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny z uwagi na trwający proces oceny przed NICE (przy czym ocena dotyczyła chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10) (AWTTTC 2021).

W 2021 r. irlandzkie NCPE negatywnie odniosło się do finansowania skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jako leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 , wskazując na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii względem istniejących alternatyw (NCPE 2021). Obecnie trwa ocena tego skojarzenia we wskazaniu leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Po szybkim przeglądzie (*rapid review*) eksperci NCPE zdecydowali o konieczności wykonania pełnej oceny HTA w celu oceny efektywności klinicznej i kosztowej. W wyniku oceny wskazano, że skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny nie powinno być rozważane do refundacji we wnioskowanym wskazaniu, chyba że jego opłacalność zostanie poprawiona w stosunku do istniejących terapii (NCPE 2025).

Francuski HAS wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jako leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 (HAS 2024).

Niemiecka agencja IQWiG wskazała, że istnieje niemierzalna dodatkowa korzyść kliniczna z leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (IQWiG 2024).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 , jak I linia leczenia.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (szczegółowo omówionymi w rozdziale 2.4.1) w populacji docelowej, wśród pacjentów HER2-ujemnych, ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się zastosowanie ocenianej interwencji – skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w przypadku CPS ≥ 1 (NCCN 3.2025: kategoria 2A/1, ASCO 2023: siła rekomendacji – silna; SEOM-GEMCAD-TTD 2023: I, A). Bez konieczności określania ekspresji PD-L1 zastosować można chemioterapię (ESMO 2022: I, A; NCCN 3.2025: kategoria 2A; PTOK 2015; PGBnRŻ 2022).

W warunkach polskich finansowaniem objęta jest rekomendowana wytycznymi klinicznymi chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna). Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych bez ekspresji HER2 (bez względu na status ekspresji PD-L1), do którego dodany zostanie pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1), co powoduje, że chemioterapia standardowa zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo celem zaślepienia interwencji) stanowi właściwy i adekwatny komparator podstawowy dla oceny skuteczności i zasadności refundacji nowego schematu leczenia (główny komparator w przypadku ekspresji PD-L1 wynoszącej $1 \leq \text{CPS} < 5$).

W części wnioskowanej populacji refundowany jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatinie lub kapecytabinie wg schematu

CAPOX lub FOLFOX). Schemat ten może powinien być rozpatrywany jako standardowe i zalecane wytycznymi postępowanie w przypadku chorych z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 , stanowiąc główny komparator w tej podgrupie.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) stanowi „złoty standard” oceny terapii onkologicznych. Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018, EMA 2024).

Mając na uwadze cele leczenia i rokowanie w docelowej grupie chorych oraz zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT i przytoczonymi wyżej zaleceniami doboru punktów końcowych w badaniach oceniających terapię przeciwnowotworową, jako punkty końcowe analizy skuteczności wnioskowanej terapii wybrano następujące wyniki: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) i jakość życia (QoL, ang. *quality of life*).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia oraz kategorii ciężkich AEs (ang. *serious adverse events*). Ponadto, wskazane jest poszerzenie zakresu informacji w ocenie bezpieczeństwa poza wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych, o komunikaty i analizy wydawane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA i FDA, jak również rejestry działań niepożądanych wskazane w Wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016).

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	• Zaawansowany GC/GEJ jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• GC/GEJ jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. Population)	- wiek 18 lat i powyżej; - histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; - udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (<i>combined positive score</i>) ≥ 1; - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));	- wiek poniżej 18 lat; - rak przełyku; - brak potwierdzonej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS ≥ 1 (dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie wyników w podgrupach); - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka; - obecność przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia [stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie]) - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan sprawności 0-1 według skali ECOG	- leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - obecność objawowych przerzutów do OUN
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny	- pembrolizumab w monoterapii; - pembrolizumab w skojarzeniu z innymi lekami niż wskazane
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- standardowa chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo) - niwolumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny [w przypadku chorych z CPS ≥ 5]	inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź kliniczna (ORR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- Pembrolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo - Niwolumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów	- Badania I fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi CPS ≥ 1 .

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi CPS ≥ 1 . Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym

wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2015 (PTOK 2015)	Nie zamieszczono
Polską Grupę Badań nad Rakiem Żołądka (PGBnRŻ), 2022 (PGBnRŻ 2022)	- W procesie tworzenia wytycznych użyto metodologii delfickiej (z ang. <i>delphi consensus method</i>). Listę pytań przesłano je do panelu 92 ekspertek i ekspertów, w skład którego wchodziło przedstawicieli różnych specjalności: chirurgii ogólnej i onkologicznej, onkologii klinicznej, patomorfologii, radioterapii onkologicznej, gastroenterologii. Ekspertom przesłano drogą elektroniczną list z wyjaśnieniem celu i zasad konsensusu oraz link do ankiety. - Na każde pytanie odpowiadano według siedmiostopniowej skali Likerta. Grupa ekspertów, która odpowiedziała na pierwszą ankietę (n = 66), otrzymała ponownie te same pytania, ale z informacją, jaki był rozkład głosów w pierwszym głosowaniu. Na podstawie tej informacji można było podtrzymać lub zmienić swoją odpowiedź. Na drugą ankietę odpowiedziało 45 ekspertów. Pytania, dla których uzyskano 75% odpowiedzi „tak” lub „absolutnie tak”, ewentualnie „nie” lub „absolutnie nie”, uznano za uzgodnione. Pytania, dla których procent zbieżnych odpowiedzi był bliski 70%, ale nie osiągnął 75%, były dyskutowane i głosowane 10 grudnia 2021 r. w czasie konferencji ekspertów w Krakowie. Jeżeli to ostatnie głosowanie przyniosło rozstrzygnięcie, to pytanie było uznane za uzgodnione. - Jak zaznaczono w dokumencie konsensus nie stanowi formalnych wytycznych postępowania, których metodologia i forma muszą spełniać odpowiednie warunki; jest on natomiast możliwie zobiektywizowanym przedstawieniem opinii ekspertów. Niektóre z punktów konsensusu zostały opatrzone komentarzem w celu wyjaśnienia i doprecyzowania stwierdzeń.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 3.2025, NCCN 4.2025)	Siła i jakość zaleceń: 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji
Konsensus ekspertów dot. leczenia raka żołądka z jednoczesnymi przerzutami do otrzewnej, 2025 (Butensky 2025)	Siedmiu ekspertów zostało wyznaczonych do kierowania sekcją roboczą zajmującą się rakiem żołądka (Gastric Cancer Working Group), a każda wersja ścieżki postępowania była przeglądana przez Komitet Sterujący. Dwóch członków zespołu koordynowało cały proces. Dziewięciu rezydentów chirurgii oraz lekarzy specjalizujących się w onkologii chirurgicznej przeprowadziło szybkie przeglądy literatury. Wyszukiwanie w bazie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2023 (ASCO 2023)	MEDLINE za pomocą PubMed obejmowało okres od stycznia 2000 r. do sierpnia 2023 r. Rekomendacje zostały następnie poddane głosowaniu metodą Delphi przez całą grupę. W głosowaniu wykorzystano pięciostopniową skalę Likerta za pomocą ankiety Qualtrics. Aby temat pozostał w wytycznych, wymagano co najmniej 75% zgody, a do ostatecznego przyjęcia rekomendacji wymagano 90% zgodności. Przeprowadzono dwie rundy głosowania metodą Delphi. Po każdej rundzie analizowano wyniki, a Grupy Robocze ds. konkretnego rodzaju choroby proponowały ewentualne zmiany w zaleceniach. Jakość dowodów: • Wysoka- pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; • Umiarkowana- umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; • Niska- ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; • Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. Siła rekomendacji: • Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Française de Pathologie (SFP), Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP), Société Française de Radiologie (SFR), 2023 (Veziant 2023)	Stopnie rekomendacji A.- Jakość dowodu wysoka – zdecydowanie zalecane w oparciu o bardzo solidne dowody naukowe (np. kilka randomizowanych badań kontrolowanych/metaanaliza). Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły naszą pewność co do szacunkowego efektu. B.- Jakość dowodu umiarkowana – zwykle zalecane w oparciu o założenia naukowe (np. jedno randomizowane badanie kontrolowane). Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i może zmienić oszacowanie. C.- Jakość dowodu niska – słabe dowody naukowe (np. jedno lub kilka badań nierandomizowanych). Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. D.- Jakość dowodu bardzo niska – opinie ekspertów (zgodne lub nie). Wszelkie szacunki efektu są bardzo niepewne.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), El Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestiv (GEMCAD), El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), 2023 (SEOM-GEMCAD-TTD 2023)</i>	Nie zamieszczono
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO), 2022 (ESMO 2022)</i>	Poziom dowodów naukowych: - I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności - II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością Kategorie rekomendacji: - A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja - B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna
<i>Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference (WCGCCC), 2021 (WCGCCC 2021)</i>	- WCGCCC była konferencją mającą na celu wypracowanie wspólnego stanowiska wśród pracowników ochrony zdrowia z czterech prowincji zachodniej Kanady (Kolumbia Brytyjska, Alberta, Saskatchewan i Manitoba), dążąc do określenia najlepszych praktyk leczenia oraz poprawy jakości opieki i wyników leczenia pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. - Uczestnikami WCGCCC byli onkolodzy kliniczni, radioterapeuci, chirurdzy onkologiczni, patolodzy, radiolodzy, gastroenterolodzy oraz inni specjaliści ochrony zdrowia z zachodniej Kanady, którzy są zaangażowani w opiekę nad chorymi na nowotwory układu pokarmowego (- Przedstawione w dokumencie zalecenia są skierowane do pracowników ochrony zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjentów z rakiem żołądka, przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego. - Zalecenia opierają się na prezentacji i omówieniu najlepszych dostępnych dowodów naukowych dostępnych w czasie trwania spotkania.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

10.2 Opis komparatora – chemioterapia zawierająca fluoropirymidynę i pochodne platyny

Informacje z charakterystyk produktów leczniczych dla substancji czynnych zawartych w schemacie stanowiącym komparator zamieszczono w rozdziale 5.1.

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w ramach chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i pochodne platyny objęte obecnie refundacją są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z wykazu leków refundowanych, dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025). Szczegółowy opis finansowania zawarto w rozdziale 2.4.2 i załączniku 10.4.

10.3 Opis komparatora – niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Opdivo z dnia 26 maja 2025 r. (*ChPL Opdivo 2025*). Informacje z charakterystyk produktów leczniczych dla substancji czynnych zawartych w schemacie chemioterapii zamieszczono w rozdziale 5.1.

Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 maja 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1),

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)	
Kod ATC	L01FF01
Dostępne preparaty	OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka (szkło), 4 ml, 1 fiolka OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka (szkło), 10 ml, 1 fiolka OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka (szkło), 24 ml, 1 fiolka OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka (szkło), 12 ml, 1 fiolka
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym. Właściwości farmakokinetyczne Szczególne populacje Analiza populacyjna PK nie wykazała różnic w CL niwolumabu w zależności od wieku, płci, rasy, rodzaju guza łitego, wielkości guza lub zaburzeń czynności wątroby. Chociaż stan sprawności w skali ECOG, wyjściowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR), stężenie albumin, masa ciała i łagodne zaburzenie czynności wątroby miały wpływ na CL niwolumabu, wpływ ten nie był istotny klinicznie. Dzieci i młodzież W przypadku monoterapii niwolumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała co najmniej 50 kg, będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce. U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej o masie ciała poniżej 50 kg zaleca się dawkowanie w zależności od masy ciała. W przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oczekuje się, że ekspozycja na niwolumab i ipilimumab u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej będzie porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów w zalecanej dawce. Zaburzenia czynności nerek Wpływ zaburzeń czynności nerek na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi ($GFR < 90$ i ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), umiarkowanymi ($GFR < 60$ i ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) lub ciężkimi ($GFR < 30$ i ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) w 133 analizach populacyjnych PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane uzyskane od pacjentów z ciężką niewydolnością nerek są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na CL niwolumabu oceniano u pacjentów z różnymi typami nowotworów (NDRP, DRP, czerniak, RCC, SCCHN, UC, GC i cHL) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN lub aktywność AspAT $>$ GGN, zgodnie z definicją zaburzeń czynności wątroby określoną przez Narodowy Instytut Onkologiczny; n = 351) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT; n = 10) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT $\leq$ GGN; n = 3096) w analizie populacyjnej PK. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w CL niwolumabu między pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z HCC (łagodne zaburzenia czynności wątroby: n = 152; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: n = 13). Nie badano niwolumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wskazanie

Czerniak

- OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).
- Leczenie uzupełniające czerniaka OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

- OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.
- OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Leczenie neoadiuwantowe NDRP OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$ (aby zapoznać się z kryteriami doboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM)

- OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

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

- OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.
- OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1 ChPL).
- OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

- OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu bren-tuksymabem z wedotyną.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN)

- OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1 ChPL) u dorosłych.

Rak urotelialny

- OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

- OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H)

- OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach:-- pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)	
	Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC</i>) - OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. - OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. - 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. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC</i>) - OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (patrz punkt 5.1 ChPL). <u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>) lub przełyku</u> - OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score, CPS</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5. Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma, HCC</i>) - OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.
	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Ocena ekspresji PD-L1 Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1 ChPL). Dawkowanie <u>Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku</u> Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 3 tygodnie lub 240 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny podawane co 2 tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL). Leczenie niwolumabem należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
Dawkowanie i sposób podawania	

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

Szczególne populacje***Dzieci i młodzież***

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z czerniakiem. Aktualnie dostępne dane o produkcie leczniczym OPDIVO stosowanym u dzieci i młodzieży w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono w punktach 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenie czynności nerek

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej grupy pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego OPDIVO u pacjentów z ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (patrz Tabele 1., 2., 3., 4. i 5. W ChPL). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm .

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

Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

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

Instrukcja dotycząca przygotowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Ocena statusu MSI/MMR

W przypadku oceny statusu MSI-H i dMMR w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Po podaniu produktu OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały z podobną częstością jak po podaniu niwolumabu w monoterapii. Z tego powodu, poniższe wytyczne dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego odnoszą się do OPDIVO stosowanego w skojarzeniu, z wyjątkiem, gdy zaznaczono inaczej. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów oraz modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc (patrz punkt 4.2 ChPL).

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

W przypadku pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. *autoimmune disease*, AID) z danych pochodzących z badań obserwacyjnych wynika, że zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

punktów kontrolnych w porównaniu do pacjentów bez współistniejącej AID. Ponadto, zaostrzenia podstawowej AID występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

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

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

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi zostać trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią. W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Należy wstrzymać stosowanie niwolumabu w monoterapii w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu w monoterapii po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, niwolumab w

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

monoterapii musi być trwale odstawiony. Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3. obserwowane po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wymagają trwałego odstawienia leczenia i rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Jeżeli zaburzenia te utrzymują się, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeśli jest to wskazane. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony i należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów ich dawkę należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

Podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórna niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć fizjologiczną kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów, jeżeli jest to wskazane. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającemu życiu (stopień 4.) zapaleniu przysadki. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoterapii. Należy trwale odstawić niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, 17 a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale przerwać. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe SJS lub TEN, należy przerwać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

ipilimumabem, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjenta rozwinie się SJS lub TEN, zaleca się trwałe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu skórne działania niepożądane w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny należy zachować ostrożność w przypadku rozważania stosowania niwolumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. *myasthenia gravis*), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rhabdomyolizę i zapalenie rdzenia kręgowego. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, niedoczynności przytarczyc i niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy rozważyć wstrzymanie stosowania niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i podanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy można ponownie rozpocząć stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem musi być trwałe odstawiony w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek poważnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego, które wystąpi ponownie, a także w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego. Po podaniu niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano przypadki toksyczności mięśniowej (zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rhabdomyoliza), niektóre z przebiegiem śmiertelnym. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności mięśniowej, należy zastosować ściśle monitorowanie, a pacjenta skierować natychmiast do specjalisty w celu oceny i leczenia. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia toksyczności mięśniowej należy wstrzymać lub odstawić podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (patrz punkt 4.2 ChPL) oraz zastosować odpowiednie leczenie. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami sercowymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. Jeśli podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metylo-prednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem należy wstrzymać lub trwałe odstawić (patrz punkt 4.2). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu łitego. Leczenie niwolumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu łitego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu. Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano występowanie limfocytozy hemofagocytarnej (HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem. W razie potwierdzenia HLH, należy przerwać podawanie niwolumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z ipilimumabem i rozpocząć leczenie HLH.

Reakcje na wlew

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab)

W badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Pacjenci, u których wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił ≥ 2 , z nieleczonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, z czynną, znaną lub spodziewaną chorobą autoimmunologiczną, lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego gruczołakoraka żołądka, GEJ lub przełyku (patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL). Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Z badania CA209649 wyłączono pacjentów ze znanym statusem HER-2 dodatnim. Dozwolone było włączanie pacjentów z nieokreślonym statusem, stanowili oni 40,3% pacjentów (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu

Każdy ml tego produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,5 mg) sodu. Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu w fiolce zawierającej 4 ml koncentratu, 25 mg sodu w fiolce zawierającej 10 ml koncentratu, 30 mg sodu w fiolce zawierającej 12 ml koncentratu lub 60 mg sodu w fiolce zawierającej 24 ml koncentratu, co odpowiada 0,5%; 1,25%; 1,5% lub 3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Spożycie sodu może się różnić w przypadku użycia chlorku sodu do rozcieńczania.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy OPDIVO muszą znać materiały edukacyjne dla lekarzy ("Charakterystykę produktu leczniczego" i "Poradnik postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych"). Lekarz musi omówić ryzyko stosowania produktu leczniczego OPDIVO z pacjentem. Pacjent otrzyma "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" za każdym razem gdy zostanie mu przepisany produkt.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczołakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie wg schematu CAPOX lub FOLFOX) Jest finansowany w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowoprzełykowego (ICD-10: C15-C16)” w leczeniu dorosłych chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowoprzełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (pierwsza linia leczenia).

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w ramach chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę i pochodne platyny objęte obecnie refundacją są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z wykazu leków refundowanych, dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Szczegółowy opis finansowania zawarto w rozdziale 2.4.2 i załączniku 10.4.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg										
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	lub infuzji, 50 mg/ml Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	1006.0, Capecitabinum	69,00	74,52	78,99	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	1006.0, Capecitabinum	138,00	149,04	157,98	135,66	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	1006.0, Capecitabinum	400,00	432,00	457,92	452,20	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05902020241720	1006.0, Capecitabinum	55,00	59,40	62,96	62,96	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabinum Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05902020241737	1006.0, Capecitabinum	368,00	397,44	421,29	421,29	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	1006.0, Capecitabinum	59,25	63,99	67,83	67,83	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	1006.0, Capecitabinum	394,98	426,58	452,17	452,17	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatyny-lanreotyd	4117,56	4446,96	4713,78	4713,78	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatyny-lanreotyd	2478,35	2676,62	2837,21	2514,16	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatyny-lanreotyd	3294,24	3557,78	3771,24	3771,24	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octreotidum	do wstrzykiwań, 90 mg Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	40,00	43,20	45,79	29,72	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	30,00	32,40	34,34	14,86	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	519,22	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	1038,45	1121,53	1188,82	1188,82	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	1557,67	1682,28	1783,22	1783,22	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	26,50	28,62	30,34	30,34	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxaliplatinum	sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	56,50	61,02	64,68	64,68	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	113,00	122,04	129,36	129,36	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	29,50	31,86	33,77	32,34	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	59,00	63,72	67,54	64,68	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	118,00	127,44	135,09	129,36	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05996537004107	1082.0, Trastuzumabum	671,00	724,68	768,16	768,16	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05996537005050	1082.0, Trastuzumabum	1878,80	2029,10	2150,85	2150,85	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	1082.0, Trastuzumabum	839,70	906,88	961,29	961,29	<1>C.86.b.; <2>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	1082.0, Trastuzumabum	2351,16	2539,25	2691,61	2691,61	<1>C.86.b.; <2>C.86.c.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum	roztworu do infuzji, 420 mg Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1082.0, Trastuzumabum	1157,00	1249,56	1324,53	961,29	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	1082.0, Trastuzumabum	2515,46	2716,70	2879,70	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1082.0, Trastuzumabum	780,00	842,40	892,94	892,94	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	1082.0, Trastuzumabum	2610,00	2818,80	2987,93	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05055565766378	1082.0, Trastuzumabum	830,00	896,40	950,18	950,18	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu	1 fiol.	05055565775943	1082.0, Trastuzumabum	2324,00	2509,92	2660,52	2660,52	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 420 mg										

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)” (załącznik B.58 do MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	11983,11	12941,76	13718,27	13718,27	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	1124.0, Ipilimumab	47932,43	51767,02	53927,02	53927,02	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Nivolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.;	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<7>B.77.; <8>B.141.FM. <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; B.9.FM; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.148.; <8>B.141.FM.; <9>B.159.	bezpłatny	0
Ramucirumabum	Cyramza, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	2 fiol.po 10 ml	05909991205898	1266.0, Ramucyrumab	3024,00	3265,92	3461,88	3461,88	<1>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	2120,98	2290,66	2428,10	2428,10	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	6362,93	6871,96	7284,29	7284,29	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	2827,97	3054,21	3237,46	3237,46	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	8483,90	9162,61	9712,36	9712,36	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)” (załącznik B.58 do MZ 17/06/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
Indeks wykorzystanych skrótów: AEG- ang. <i>adenocarcinoma of the esophagogastric junction</i>, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego EAC- ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>, gruczolakorak przełyku 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) pembrolizumab; 2) niwolumab; 3) ipilimumab. Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje: 1) leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia wymagane jest wcześniejsze zastosowanie chemioradioterapii w	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawkowanie chemioterapii stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. 2.2. niwolumab w monoterapii Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 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) stwierdzenie choroby resztkowej $\geq$ ypT1 lub $\geq$ ypN1 po zabiegu chirurgicznym R0 – dotyczy leczenia uzupełniające niwolumabem w monoterapii; 3) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 – dotyczy leczenia chorych na gruczolakoraka niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 4) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (<i>combined positive score</i>): – $\geq$ 5 w przypadku leczenia EAC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
leczeniu neoadiuwantowym oraz przeprowadzenie re-sekcji chirurgicznej (R0), wykonanej nie wcześniej niż 16 tygodni przed włączeniem do programu.	Zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni , a następnie 480 mg co 4 tygodnie .	– ≥ 10 w przypadku leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią;
Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) obejmuje:	2.3. niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią Zalecana dawka niwolumabu w EAC: 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie .	5) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg TPS (<i>tumor proportion score</i>) $\geq 1\%$ - dotyczy leczenia ESCC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i> ;
1) leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).	Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie Dawkowanie chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i> (5FU) i pochodnej <i>platyny</i> w leczeniu skojarzonym z <i>niwolumabem</i> prowadzone jest zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia <i>niwolumabem</i> .	6) morfologia krwi z rozmazem; 7) oznaczenie stężenia kreatyniny; 8) oznaczanie stężenia glukozy; 9) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 10) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 11) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 12) oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> ;
2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia). Do leczenia <i>pembrolizumabem</i> kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii	2.4. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Zalecana dawka niwolumabu w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> : 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie . Zalecana dawka ipilimumabu : 1 mg/kg mc. co 6 tygodni . W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania <i>ipilimumabu</i> możliwe jest odstawienie <i>ipilimumabu</i> i kontynuowanie leczenia <i>niwolumabem</i> w monoterapii.	13) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i> ; 14) oznaczenie poziomu fT4 i TSH; 15) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 16) elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> ; 17) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); 18) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 3) leczenie niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z <i>fluoropirymidyną</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> i <i>fluoropirymidynie</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. Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG) obejmuje: 1) leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i pochodnej <i>platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie)</i> według schematu CAPOX lub FOLFOX dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i>; 9) oznaczenie wolnej T4 i TSH; 10) EKG – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjent w przypadku leczenia ESCC lub EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>, – nie rzadziej niż co 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> w monoterapii (leczenie uzupełniające i leczenie ESCC), – przed każdym podaniem <i>ipilimumabu</i>, – u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z <i>niwolumabem</i>, badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia). Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).		– przed każdym podaniem chemioterapii stosowanej w terapii skojarzonej z pembrolizumabem należy wykonać badania wymienione w ppkt 1), 2), 4), 5), 6), 8), – nie rzadziej niż 6 tygodni należy wykonać badanie wymienione w ppkt 9) w przypadku leczenia pembrolizumabem. 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).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta z wykorzystaniem <i>niwolumabu</i> albo <i>pembrolizumabu</i>. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony: – rak przełyku (płaskonabłonkowy lub gruczołowy) lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez przerzutów odległych z chorobą ocenioną mikroskopowo $\geq$ ypT1 lub $\geq$ ypN1 - dotyczy leczenia uzupełniającego <i>niwolumabem</i> w monoterapii, – rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym – dotyczy leczenia ESCC <i>niwolumabem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>, – płaskonabłonkowy lub gruczołowy rak przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami, lub gruczołowy HER-2 ujemny zaawansowany lub z przerzutami rak połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, – gruczołakorak przełyku nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy – dotyczy leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią;		4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników 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; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczołakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score): – ≥ 5 w przypadku leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, – ≥ 10 w przypadku leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 4) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ – dotyczy leczenia ESCC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC lub AEG <i>pembrolizumabem</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG; 8) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekczniczego (ChPL);
- 11) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
- 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
- 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 16) 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 *niwolumabem* lub *pembrolizumabem* trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

W przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią (ESCC albo EAC) albo *ipilimumabem* (ESCC) u pacjentów bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie *niwolumabem* trwa maksymalnie 24 miesiące.

W przypadku leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) *niwolumabem* w monoterapii leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.

Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić:

- 12 tygodni w przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*,
- 8 tygodni w przypadku leczenia uzupełniającego *niwolumabem* w monoterapii,
- 6 tygodni w przypadku leczenia *pembrolizumabem*.

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;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		
LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
W programie finansuje się trzy linie leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami: 1) <i>niwolumab</i>; 2) <i>ramucyrumab</i>; 3) <i>triflurydyna z typiracylem</i>. Leczenie zaawansowanego gruczolaka raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje: 1) leczenie <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i pochodnej platyny (<i>oksaliplatynie</i> lub <i>kapecytabinie</i> - według schematu <i>CAPOX</i> lub <i>FOLFOX</i>) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. <i>niwolumab</i> Zalecana dawka <i>niwolumabu</i>: 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie. Dawkowanie chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i pochodnej platyny (<i>oksaliplatynie</i> lub <i>kapecytabinie</i> - według schematu <i>CAPOX</i> lub <i>FOLFOX</i>) stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną.	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania ogólne 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 8) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych; 9) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia). Do leczenia ramucyrumabem kwalifikowani są pacjenci z udokumentowaną obiektywną radiologiczną lub kliniczną progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną. 3) leczenie triflurydyną z typiracylem pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w stadium uogólnionym (obecność przerzutów w narządach odległych), u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących fluoropirymidynę, platynę i taksany lub irynotekan (III linia leczenia). Ponadto, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia triflurydyną z typiracylem, z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2. W programie istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem niwolumabu.	W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia niwolumabem. 2.2. ramucyrumab Dawka ramucyrumabu: 8 mg/kg, podawana przed paklitakselem w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Dawka paklitakselu: 80 mg/m², podawana we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Przed podaniem ramucyrumabu we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Premedykacja przed podaniem paklitakselu powinna być zgodna z lokalną praktyką kliniczną. 2.3. triflurydyna z typiracylem Dawka triflurydyny z typiracylem: 35 mg/m² pc./dawkę dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z aktualną ChPL.	10) elektrokardiografia (EKG); 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 1.2. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia niwolumabem: 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2; 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5; 3) oznaczenie stężenia glukozy; 4) oznaczenie poziomu sodu, potasu; 5) oznaczenie poziomu fT4 i TSH. 1.3. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia ramucyrumabem: 1) oznaczenie czasu protrombinowego lub INR; 2) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 3) badanie ogólne moczu (jeśli w wyniku badania stwierdza się obecność białka na co najmniej 2+ należy zlecić 24-godzinną zbiórkę moczu); 4) pomiar ciśnienia tętniczego. 1.4. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia triflurydyną z typiracylem: 1) badanie ogólne moczu. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologiczne rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca- dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekcznego (ChPL); 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>; 11) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>;		6) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 7) oznaczenie poziomu sodu i potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 8) oznaczenie poziomu fT4 i TSH – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 9) badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>; 10) EKG w razie wskazań klinicznych; 11) badanie ogólne moczu – dotyczy leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>, – przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia <i>ramucyrumabem</i>, – przed każdym cyklem podania <i>triflurydyny</i> w skojarzeniu z <i>typiracylem</i>, – u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z <i>niwolumabem</i> badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną, – dodatkowo przed podaniem każdej dawki <i>pakitakselu</i> badania w ppkt. 1), 3), 4) i 5), – dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 13) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 16) wykluczenie ciąży oraz 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 Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. W przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>, u chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie <i>niwolumabem</i> trwa maksymalnie 24 miesiące. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: – 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>;		aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, tomografia komputerowa lub RTG klatki piersiowej lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>, – nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane) w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>, – nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia) w przypadku leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia można wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 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),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
– 8 tygodni w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i> lub <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>.		– całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).
3. Kryteria wyłączenia 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i>, 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.		Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników 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; 4) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej; 2) kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej; 3) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu; 4) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 34. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO		
Indeks wykorzystanych skrótów: AEG- ang. <i>adenocarcinoma of the esophagogastric junction</i>, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego EAC- ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>, gruczolakorak przełyku 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) pembrolizumab; 2) niwolumab; 3) ipilimumab.	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawkowanie chemioterapii stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. 2.2. niwolumab w monoterapii Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 tygodnie. Zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 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) stwierdzenie choroby resztkowej $\geq$ ypT1 lub $\geq$ ypN1 po zabiegu chirurgicznym R0 – dotyczy leczenia uzupełniające niwolumabem w monoterapii; 3) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 – dotyczy leczenia chorych na gruczolakoraka niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 4) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (<i>combined positive score</i>): – ≥ 5 w przypadku leczenia EAC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, – ≥ 10 w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią;
Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego obejmuje: 1) leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia wymagane jest wcześniejsze zastosowanie chemioradioterapii w leczeniu neoadiuwantowym oraz przeprowadzenie resekcji chirurgicznej (R0), wykonanej nie wcześniej niż 16 tygodni przed włączeniem do programu.		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) obejmuje: 1) leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i po pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą po pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia). Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 3) leczenie niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym,	2.3. niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią Zalecana dawka niwolumabu w EAC: 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie. Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie Dawkowanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny w leczeniu skojarzonym z niwolumabem prowadzone jest zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia niwolumabem. 2.4. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Zalecana dawka niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie. Zalecana dawka ipilimumabu: 1 mg/kg mc. co 6 tygodni. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania ipilimumabu możliwe jest odstawienie ipilimumabu i kontynuowanie leczenia niwolumabem w monoterapii.	5) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ - dotyczy leczenia ESCC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo ipilimumabem; 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) oznaczenie stężenia kreatyniny; 8) oznaczenie stężenia glukozy; 9) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 10) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 11) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 12) oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia niwolumabem; 13) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia pembrolizumabem; 14) oznaczenie poziomu FT4 i TSH; 15) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 16) elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia niwolumabem; 17) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); 18) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia niwolumabem; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z <i>fluoropirymidyną</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> i <i>fluoropirymidynie</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. Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG) obejmuje: 1) leczenie <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i pochodnej <i>platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie)</i> według schematu <i>CAPOX</i> lub <i>FOLFOX</i> dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub		6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i>; 9) oznaczenie wolnej T4 i TSH; 10) EKG – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjent w przypadku leczenia ESCC lub EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>, – nie rzadziej niż co 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> w monoterapii (leczenie uzupełniające i leczenie ESCC), – przed każdym podaniem <i>ipilimumabu</i>, – u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z <i>niwolumabem</i>, badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną, – przed każdym podaniem chemioterapii stosowanej w terapii skojarzonej z <i>pembrolizumabem</i> należy wykonać badania wymienione w ppkt 1), 2), 4), 5), 6), 8), – nie rzadziej niż 6 tygodni należy wykonać badanie wymienione w ppkt 9) w przypadku leczenia <i>pembrolizumabem</i>. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia). Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta z wykorzystaniem <i>niwolumabu</i> albo <i>pembrolizumabu</i>. 4. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony: – rak przełyku (płaskonabłonkowy lub gruczolowy) - lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez		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 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników 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;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
przerzutów odległych z chorobą ocenioną mikroskopowo $\geq$ ypT1 lub $\geq$ ypN1 - dotyczy leczenia uzupełniającego <i>niwolumabem</i> w monoterapii, – rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym – dotyczy leczenia ESCC <i>niwolumabem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>, – płaskonabłonkowy lub gruczolowy rak przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami, lub gruczolowy HER-2 ujemny zaawansowany lub z przerzutami rak połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, – gruczolakorak przełyku nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy – dotyczy leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score): – ≥ 5 w przypadku leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, – ≥ 10 w przypadku leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 4) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ – dotyczy leczenia ESCC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>;		przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC lub AEG <i>pembrolizumabem</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG; 8) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 11) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego; 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 16) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

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.

5. Czas leczenia w programie

Leczenie *niwolumabem* lub *pembrolizumabem* trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

W przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią (ESCC albo EAC) albo *ipilimumabem* (ESCC) u pacjentów bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie *niwolumabem* trwa maksymalnie 24 miesiące.

W przypadku leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) *niwolumabem* w monoterapii leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.

Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić:

- 12 tygodni w przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*,
- 8 tygodni w przypadku leczenia uzupełniającego *niwolumabem* w monoterapii,
- 6 tygodni w przypadku leczenia *pembrolizumabem*.

6. Kryteria wyłączenia

- 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		
LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO		
W programie finansuje się trzy linie leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego substancjami: 1) <i>niwolumab</i>; 2) <i>pembrolizumab</i>; 3) <i>ramucyrumab</i>; 4) <i>triflurydyna z typiracylem</i>. Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego obejmuje:	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. <i>niwolumab</i>	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania ogólne 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolakoraka żołądka lub połączenia przłykowo-żołądkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i mg co 2 tygodnie. pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) - według schematu CAPOX lub FOLFOX dorosłych i pochodnej platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie) - według schematu CAPOX lub FOLFOX stosowanej w leczeniu skojarzo-przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 3) leczenie ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia).	Zalecana dawka niwolumabu: 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie. Dawkowanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie) - według schematu CAPOX lub FOLFOX stosowanej w leczeniu skojarzo-przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia). W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia niwolumabem. 2.2. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn Zalecana dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawkowanie chemioterapii stosowanej w leczeniu skojarzo-przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). 2.3. ramucyrumab Dawka ramucyrumabu: 8 mg/kg, podawana przed paklitakselem w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Dawka paklitakselu: 80 mg/m², podawana we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Przed podaniem ramucyrumabu we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Premedykacja przed podaniem paklitakselu powinna być zgodna z lokalną praktyką kliniczną.	6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 8) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych; 9) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy; 10) elektrokardiografia (EKG); 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 1.2. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem: 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2; 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy niwolumabu; 3) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 1 – dotyczy pembrolizumabu; 4) oznaczenie stężenia glukozy; 5) oznaczenie poziomu sodu, potasu; 6) oznaczenie poziomu fT4 i TSH. 1.3. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia ramucyrumabem: 1) oznaczenie czasu protrombinowego lub INR; 2) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 3) badanie ogólne moczu (jeśli w wyniku badania stwierdza się obecność białka na co najmniej 2+ należy zlecić 24-godzinną zbiórkę moczu); 4) pomiar ciśnienia tętniczego.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Do leczenia <i>ramucyrumabem</i> kwalifikowani są pacjenci z udokumentowaną obiektywną radiologiczną lub kliniczną progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi <i>platyny</i> i <i>fluoropirymidyną</i>. 4) leczenie <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w stadium uogólnionym (obecność przerzutów w narządach odległych), u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących <i>fluoropirymidynę</i>, <i>platynę</i> i <i>taksany</i> lub <i>irynotekan</i> (III linia leczenia). Ponadto, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>, z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2. W programie istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem <i>niwolumabu</i>. 5. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; lub CPS ≥ 1 – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i>; 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /- w badaniu	2.4. <i>triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> Dawka <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i>: 35 mg/m² pc./dawkę dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z aktualną ChPL.	1.4. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>: 1) badanie ogólne moczu. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; 7) oznaczenie poziomu sodu i potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; 8) oznaczenie poziomu fT4 i TSH – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; 9) badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>; 10) EKG w razie wskazań klinicznych; 11) badanie ogólne moczu – dotyczy leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>, – przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia <i>ramucyrumabem</i>, – przed każdym cyklem podania <i>triflurydyny</i> w skojarzeniu z <i>typiracylem</i>, – u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>chemioterapią</i>; 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca- dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i> lub <i>triflurydyną z typiracylem</i>; 11) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>; 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 13) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;		badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną, – dodatkowo przed podaniem każdej dawki <i>paklitakselu</i> badania w ppkt. 1), 3), 4) i 5), – dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, tomografia komputerowa lub RTG klatki piersiowej lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się: – nie rzadziej niż co 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>, – nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane) w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>, – nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia) w przypadku leczenia <i>triflurydyną z typiracylem</i>.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 16) wykluczenie ciąży oraz 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. 6. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. W przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>, u chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie <i>niwolumabem</i> trwa maksymalnie 24 miesiące. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: – 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>pembrolizumabem</i>; – 8 tygodni w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i> lub <i>triflurydyną z typiracylem</i>. 7. Kryteria wyłączenia 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i> lub <i>pembrolizumabu</i>, w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie		Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia można wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 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). Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników 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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ; 5) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
8. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej		
1) z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej; 2) kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej; 3) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Podział patomorfologiczny raków żołądka wg klasyfikacji Lauréna i ich typowy obraz kliniczny (<i>Wysocki 2024</i>).	17
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	18
Tabela 3. Czynniki zachorowania na raka żołądka (<i>Menon 2025</i>).	18
Tabela 4. Klasyfikacja TNM raka żołądka (rewizja 8. z 2017 r.) (<i>Wysocki 2024</i>).	22
Tabela 5. Stopnie zaawansowania klinicznego raka żołądka (cTNM, rewizja 8. z 2017 r.) (<i>Wysocki 2024</i>).	23
Tabela 6. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka żołądka (ICD-10 C16), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2022</i> (<i>Bray 2024</i>).	24
Tabela 7. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka żołądka (<i>GLOBOCAN 2022</i>).	25
Tabela 8. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w latach 2012-2022 (<i>KRN 2025</i>).	26
Tabela 9. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2025</i>).	26
Tabela 10. Dane epidemiologiczne dot. raka żołądka (ICD-10: C16) w Polsce wg <i>GLOBOCAN 2022</i>	26
Tabela 11. Odsetki chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniach klinicznych nad inhibitorami PD-L1 (<i>Cho 2025</i> , <i>SMC 2024</i>).	27
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka (ICD-10 C16) (<i>ZUS 2025</i>).	28
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania raka żołądka (ICD-10 C16) (<i>ZUS 2025</i>).	29
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem raka żołądka (ICD-10 C16) (<i>ZUS 2025</i>).	30
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania raka żołądka (ICD-10 C16) (<i>ZUS 2025</i>).	31
Tabela 16. Kwota refundacji NFZ [zł] dla substancji czynnych finansowanych w programie lekowym (<i>NFZ 2025</i>).	32
Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	38
Tabela 18. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.	53
Tabela 19. Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab).	55
Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego – Fluorouracil Accord (5-florouracyl).	70
Tabela 21. Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).	73
Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego – Oxaliplatin Kabi (oksaliplatyna).	76
Tabela 23. Charakterystyka produktu leczniczego – Capecitabine Accord (kapecytabina).	79
Tabela 24. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	82
Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu	

pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego.	84
Tabela 26. Warunki refundacji określone w rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2024</i>).	85
Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	91
Tabela 28. Kryteria PICOS.	93
Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	98
Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego – Opdivo (niwolumab).	102
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka w ramach katalogu chemioterapii (<i>MZ 17/06/2025</i>).	115
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka żołądka w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowoprzełykowego (ICD-10: C15-C16)” (załącznik B.58 do <i>MZ 17/06/2025</i>).	132
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowoprzełykowego (ICD-10: C15-C16)” (załącznik B.58 do <i>MZ 17/06/2025</i>).	135
Tabela 34. Wnioskowany program lekowy.	149

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Arnold 2020** Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*. 2020 May;69(5):823-829. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320234.
- ASC 2021** American Cancer Society. What Is Stomach Cancer? Last Revised: January 22, 2021.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ASCO 2023** Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, Bhadkarmkar NA, Deighton DC, Janjigian Y, Karippot A, Khan U, King DA, Klute K, Lacy J, Lee JJ, Mehta R, Mukherjee S, Nagarajan A, Park H, Saeed A, Semrad TJ, Shitara K, Smyth E, Uboha NV, Vincelli M, Wainberg Z, Rajdev L. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1470-1491. doi: 10.1200/JCO.22.02331. Epub 2023 Jan 5. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 May 1;41(13):2454. doi: 10.1200/JCO.23.00441.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWTTC 2021** AWTTC. Medicine name: pembrolizumab (Keytruda®). Indication: In combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS≥10. Reference number: 4439. Date of issue: 22/06/2021. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda11/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Butensky 2025** Butensky SD, Bansal VV, Su DG, Waheed MT, Nikiforchin A, Gomez-Mayorga JL, Olecki E, Radomski SN, Sun B, Turaga KK, Gunderson CG, Lacy J, Badgwell BD, In H, Kennedy T, Yoon HH, Greer JB, Sundar R, Woo Y; Peritoneal Surface Malignancies Consortium Group. Consensus guideline for the management of gastric cancer with synchronous peritoneal metastases. *Cancer*. 2025 Jul 1;131(13):e35870. doi: 10.1002/cncr.35870.
- CADTH 2024** CADTH. Brand Name: Keytruda. Therapeutic Area: Gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. Project Number: PC0356-000.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-12>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

- Cheng 2024** Cheng J, Cai M, Wang G, Tao K. HER2 becomes a novel survival biomarker for gastric cancer patients: a pooled analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Sep 5;16:17588359241271913. doi: 10.1177/17588359241271913.
- Cho 2025** Cho Y, Ahn S, Kim KM. PD-L1 as a Biomarker in Gastric Cancer Immunotherapy. *J Gastric Cancer*. 2025 Jan;25(1):177-191. doi: 10.5230/jgc.2025.25.e4
- ChPL Capecitabine Accord 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord z dnia 04.04.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00000531/202404 (opublikowano na portalu EMA 05.05.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capecitabine-accord>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ChPL Cisplatin-Ebewe 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe z dnia 19.09.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ChPL Fluorouracil Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord z dnia 20.12.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ChPL KEYTRUDA 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00010403/202409. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ChPL Opdivo 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo z dnia 26 maja 2025 r. – EMEA/H/C/003985/X/0144 (opublikowano na portalu EMA 02.06.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ChPL Oxaliplatin Kabi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi z dnia 28.06.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Chua 2012** Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2845-56. doi: 10.1002/ijc.26292. Epub 2011 Nov 17. PMID: 21780108.
- CR UK 2025** Cancer Research UK. Survival for stomach cancer. Last reviewed: 26 Feb 2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/survival>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Dalhammar 2022** Dalhammar K, Kristensson J, Falkenback D, Rasmussen BH, Malmström M. Symptoms, problems and quality of life in patients newly diagnosed with oesophageal and gastric cancer - a comparative study of treatment strategy. *BMC Cancer*. 2022 Apr 21;22(1):434. doi: 10.1186/s12885-022-09536-x.
- DGHO 2025** DGHO. Gastric Cancer. February 2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/onkopedia/guidelines/gastric-cancer/@@guide-line/html/index.html#IDOEYLAG>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Didkowska 2024** Didkowska JA, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *NOWOTWORY J Oncol* 2024; 74: 75–93.

- EMA 2024** EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. First published: 23/01/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- EPAR Keytruda 2023** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0133. 20 July 2023 EMA/359366/2023. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- ESMO 2022** Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
- ESMO 2024** Lordick, F., Castelo-Branco, L., Pentheroudakis, G., Sessa, C., Smyth, E., Candia, M. L. on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.4 September 2024". Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer/esmo-guidelines-slide-set-gastric-cancer>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- FDA 2018** FDA. GUIDANCE DOCUMENT. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/media/71195/download>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Fu 2022** Fu L, Feng X, Jin Y, Lu Z, Li R, Xu W, Chang VT, Hu Y, Ye X. Symptom Clusters and Quality of Life in Gastric Cancer Patients Receiving Chemotherapy. J Pain Symptom Manage. 2022 Feb;63(2):230-243. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.09.003.
- GBD 2019** Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, Abdelalim A, Abdoli A, Abdollahpour I, Abdulle ASM, Abebe ND, Abraha HN, Abu-Raddad LJ, Abualhasan A, Adedeji IA, Advani SM, Afari-deh M, Afshari M, Aghaali M, Agius D, Agrawal S, Ahmadi A, Ahmadian E, Ahmadpour E, Ahmed MB, Akbari ME, Akinyemiju T, Al-Aly Z, AlAbdulKader AM, Alahdab F, Alam T, Alameh GM, Alemnew BTT, Alene KA, Alinia C, Alipour V, Aljunid SM, Bakeshei FA, Almadi MAH, Almasi-Hashiani A, Alsharif U, Alsowaidi S, Alvis-Guzman N, Amini E, Amini S, Amoko YA, Anbari Z, Anber NH, Andrei CL, Anjomshoa M, Ansari F, Ansariadi A, Appiah SCY, Arab-Zozani M, Arabloo J, Arefi Z, Aremu O, Areri HA, Artaman A, Asayesh H, Asfaw ET, Ashagre AF, Assadi R, Ataeinia B, Atalay HT, Ataro Z, Atique S, Ausloos M, Avila-Burgos L, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Awoke N, Ayala Quintanilla BP, Ayanore MA, Ayele HT, Babae E, Bacha U, Badawi A, Bagherzadeh M, Bagli E, Balakrishnan S, Balouchi A, Bärnighausen TW, Battista RJ, Behzadifar M, Behzadifar M, Bekele BB, Belay YB, Belayneh YM, Berfield KKS, Berhane A, Bernabe E, Beuran M, Bhakta N, Bhattacharyya K, Biadgo B, Bijani A, Bin Sayeed MS, Birungi C, Bisignano C, Bitew H, Bjørge T, Bleyer A, Bogale KA, Bojia HA, Borzi AM, Bosetti C, Bou-Orm IR, Brenner H, Brewer JD, Briko AN, Briko NI, Bustamante-Teixeira MT, Butt ZA, Carreras G, Carrero JJ, Carvalho F, Castro C, Castro F, Catalá-López F, Cerin E, Chaiah Y, Chanie WF, Chattu VK, Chaturvedi P, Chauhan NS, Chehrazhi M, Chiang PP, Chichiabellu TY, Chido-Amajuoyi OG, Chimed-Ochir O, Choi JJ, Christopher DJ, Chu DT, Constantin MM, Costa VM, Crocetti E, Crowe CS, Curado MP, Dahlawi SMA, Damiani G, Darwish AH, Daryani A, das Neves J, Demeke FM, Demis AB, Demissie BW, Demoz GT,

Denova-Gutiérrez E, Derakhshani A, Deribe KS, Desai R, Desalegn BB, Desta M, Dey S, Dharmaratne SD, Dhimal M, Diaz D, Dinberu MTT, Djalalinia S, Doku DT, Drake TM, Dubey M, Dubljanin E, Duken EE, Ebrahimi H, Effiong A, Eftekhari A, El Sayed I, Zaki MES, El-Jaafary SI, El-Khatib Z, Elemineh DA, Elkout H, Ellenbogen RG, Elsharkawy A, Emamian MH, Endalew DA, Endries AY, Eshrati B, Fadhil I, Fallah Omrani V, Faramarzi M, Farhangi MA, Farioli A, Farzadfar F, Fentahun N, Fernandes E, Feyissa GT, Filip I, Fischer F, Fisher JL, Force LM, Foroutan M, Freitas M, Fukumoto T, Futran ND, Gallus S, Gankpe FG, Gayesa RT, Gebrehiwot TT, Gebremeskel GG, Gedefaw GA, Gelaw BK, Geta B, Getachew S, Gezae KE, Ghafourifard M, Ghajar A, Ghashghaee A, Gholamian A, Gill PS, Ginindza TTG, Girmay A, Gizaw M, Gomez RS, Gopalani SV, Gorini G, Goulart BNG, Grada A, Ribeiro Guerra M, Guimaraes ALS, Gupta PC, Gupta R, Hadkhale K, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamadeh RR, Hamidi S, Hanfore LK, Haro JM, Hasankhani M, Hasanzadeh A, Hassen HY, Hay RJ, Hay SI, Henok A, Henry NJ, Herteliu C, Hidru HD, Hoang CL, Hole MK, Hoogar P, Horita N, Hosgood HD, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Hussien MM, Ileanu B, Ilic MD, Innos K, Irvani SSN, Iseh KR, Islam SMS, Islami F, Jafari Balalami N, Jafari-nia M, Jahangiry L, Jahani MA, Jahanmehr N, Jakovljevic M, James SL, Javanbakht M, Jayaraman S, Jee SH, Jenabi E, Jha RP, Jonas JB, Jonnagaddala J, Joo T, Jungari SB, Jürisson M, Kabir A, Kamangar F, Karch A, Karimi N, Karimian A, Kasaeian A, Kasahun GG, Kassa B, Kassa TD, Kassaw MW, Kaul A, Keiyoro PN, Kelbore AG, Kerbo AA, Khader YS, Khalilarj-mandi M, Khan EA, Khan G, Khang YH, Khatab K, Khater A, Khayamzadeh M, Khazaei-Pool M, Khazaei S, Khoja AT, Khosravi MH, Khubchandani J, Kianipour N, Kim D, Kim YJ, Kisa A, Kisa S, Kissimova-Skarbek K, Komaki H, Koyanagi A, Krohn KJ, Bicer BK, Kugbey N, Kumar V, Kuupiel D, La Vecchia C, Lad DP, Lake EA, Lakew AM, Lal DK, Lami FH, Lan Q, Lasrado S, Lauriola P, Lazarus JV, Leigh J, Leshargie CT, Liao Y, Limenih MA, Listl S, Lopez AD, Lopukhov PD, Lunevicius R, Madadin M, Magdeldin S, El Razek HMA, Majeed A, Maleki A, Malekzadeh R, Manafi A, Manafi N, Manamo WA, Mansourian M, Mansournia MA, Mantovani LG, Maroufizadeh S, Martini SMS, Mashamba-Thompson TP, Massenburg BB, Maswabi MT, Mathur MR, McAlinden C, McKee M, Meheretu HAA, Mehrotra R, Mehta V, Meier T, Melaku YA, Meles GG, Meles HG, Melese A, Melku M, Memiah PTN, Mendoza W, Menezes RG, Merat S, Meretoja TJ, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Mihretie KMM, Miller TR, Mills EJ, Mir SM, Mirzaei H, Mirzaei HR, Mishra R, Moazen B, Mohammad DK, Mohammad KA, Mohammad Y, Darwesh AM, Mohammadbeigi A, Mohammadi H, Mohammadi M, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammadoo-Khorasani M, Mohammadpourhodki R, Mohammed AS, Mohammed JA, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Monasta L, Moodley Y, Moosazadeh M, Moossavi M, Moradi G, Moradi-Joo M, Moradi-Lakeh M, Moradpour F, Morawska L, Morgado-da-Costa J, Morisaki N, Morrison SD, Mosapour A, Mousavi SM, Muche AA, Muhammed OSS, Musa J, Nabhan AF, Naderi M, Nagarajan AJ, Nagel G, Nahvijou A, Naik G, Najafi F, Naldi L, Nam HS, Nasiri N, Nazari J, Negoi I, Neupane S, Newcomb PA, Nggada HA, Ngunjiri JW, Nguyen CT, Nikniaz L, Ningrum DNA, Nirayo YL, Nixon MR, Nnaji CA, Nojomi M, Nosratnejad S, Shiadeh MN, Obsa MS, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Oh IH, Olagunju AT, Olagunju TO, Oluwasanu MM, Omonisi AE, Onwujekwe OE, Oommen AM, Oren E, Ortega-Altamirano DDV, Ota E, Otstavnov SS, Owolabi MO, P A M, Padubidri JR, Pakhale S, Pakpour AH, Pana A, Park EK, Parsian H, Pashaei T, Patel S, Patil ST, Pennini A, Pereira DM, Piccinelli C, Pillay JD, Pirestani M, Pishgar F, Postma MJ, Pourjafar H, Pourmalek F, Pourshams A, Prakash S, Prasad N, Qorbani M, Rabiee M, Rabiee N, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi M, Rahman MA, Rajati F, Rana SM, Raoofi S, Rath GK, Rawaf DL, Rawaf S, Reiner RC, Renzaho AMN, Rezaei N, Rezapour A, Ribeiro AI, Ribeiro D, Ronfani L, Roro EM, Roshandel G, Rostami A, Saad RS, Sabbagh P, Sabour S, Saddik B, Safiri S, Sahebkar A, Salahshoor MR, Salehi F, Salem H, Salem MR, Salimzadeh H, Salomon JA, Samy AM, Sanabria J, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Sarveazad A, Sathian B, Satpathy M, Savic M, Sawhney M, Sayyah M, Schneider IJC, Schöttker B, Sekerija M, Sepanlou SG, Sepehrimanesh M, Seyedmousavi S, Shaahmadi F, Shabaninejad H, Shahbaz M, Shaikh MA, Shamshirian A, Shamsizadeh M, Sharafi H, Sharafi

Z, Sharif M, Sharifi A, Sharifi H, Sharma R, Sheikh A, Shirkoohi R, Shukla SR, Si S, Siabani S, Silva DAS, Silveira DGA, Singh A, Singh JA, Sisay S, Sitas F, Sobngwi E, Soofi M, Soriano JB, Stathopoulou V, Sufiyan MB, Tabarés-Seisdedos R, Tabuchi T, Takahashi K, Tamtaji OR, Tarawneh MR, Tassew SG, Taymoori P, Tehrani-Banihashemi A, Temsah MH, Temsah O, Tesfay BE, Tesfay FH, Teshale MY, Tessema GA, Thapa S, Tlaye KG, Topor-Madry R, Tovani-Palone MR, Traini E, Tran BX, Tran KB, Tsadik AG, Ullah I, Uthman OA, Vacante M, Vaezi M, Varona Pérez P, Veisani Y, Vidale S, Violante FS, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Vosoughi K, Vu GT, Vujcic IS, Wabinga H, Wachamo TM, Wagnew FS, Waheed Y, Weldegebreab F, Wel-desamuel GT, Wijeratne T, Wondafrash DZ, Wonde TE, Wondmienieh AB, Workie HM, Yadav R, Yadegar A, Yadollahpour A, Yaseri M, Yazdi-Feyzabadi V, Yeshaneh A, Yimam MA, Yimer EM, Yisma E, Yonemoto N, Younis MZ, Yousefi B, Yousefifard M, Yu C, Zabeh E, Zand-nik V, Moghadam TZ, Zaidi Z, Zamani M, Zandian H, Zangeneh A, Zaki L, Zendejdel K, Zenebe ZM, Zewale TA, Ziapour A, Zodpey S, Murray CJL. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020 Mar 1;6(3):444. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0224. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):789. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0741. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021 Mar 1;7(3):466. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.8307.

GBD 2021

GBD 2021. Institute for Health Metrics and Evaluation. Dostępne online pod adresem: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

GLOBOCAN 2022

Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu International Agency for Research on Cancer – Cancer Today – GLOBOCAN 2022. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

Gupta 2024

Gupta K, Roy AM, Attwood K, Nipp RD, Mukherjee S. Effects of Immunotherapy on Quality-of-Life Outcomes in Patients with Gastroesophageal Cancers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare (Basel).* 2024 Jul 28;12(15):1496. doi: 10.3390/healthcare12151496.

HAS 2024

HAS. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 20 mars 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501624/fr/keytruda-pembrolizumab-adenocarcinome-gastrique-et-de-la-jonction-oesogastrique
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

Heer 2020

Heer EV, Harper AS, Sung H, Jemal A, Fidler-Benaoudia MM. Emerging cancer incidence trends in Canada: The growing burden of young adult cancers. *Cancer.* 2020 Oct 15;126(20):4553-4562. doi: 10.1002/cncr.33050.

Higgins 2024

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

ICD-10 2019

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- IQWiG 2024** IQWiG. [A24-02] Pembrolizumab (Magenkarzinom HER2-negativ) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.04.2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-02.html>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Janjigian 2021** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Janjigian 2023** Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
- Jørgensen 2012** Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer*. 2012;3:137-44. doi: 10.7150/jca.4090.
- Karve 2015** Karve S, Lorenzo M, Liepa AM, Hess LM, Kaye JA, Calingaert B. Treatment Patterns, Costs, and Survival among Medicare-Enrolled Elderly Patients Diagnosed with Advanced Stage Gastric Cancer: Analysis of a Linked Population-Based Cancer Registry and Administrative Claims Database. *J Gastric Cancer*. 2015 Jun;15(2):87-104. doi: 10.5230/jgc.2015.15.2.87.
- KE KEYTRUDA 2023** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 23.11.2023 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)5144(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „KEYTRUDA - pembrolizumab”. Bruksela, dnia 23.11.2023 C(2023)8190 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231123160906/dec_160906_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- KRN 2025** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Le 2020** Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Mar;19(1):32-38.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2019.09.001. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31813769.
- Lei 2017** Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinico-pathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2017 Mar 21;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5.

- Lian 2022** Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, Tian W. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Dig Liver Dis.* 2022 Oct;54(10):1419-1427. doi: 10.1016/j.dld.2022.01.128.
- Luna 2024** Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, Xiong Y, Götze TO. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. *BMC Cancer.* 2024 Apr 13;24(1):462. doi: 10.1186/s12885-024-12204-x. PMID: 38614966; PMCID: PMC11016202
- Ma 2014** Ma YM, Ba CF, Wang YB. Analysis of factors affecting the life quality of the patients with late stomach cancer. *J Clin Nurs.* 2014 May;23(9-10):1257-62. doi: 10.1111/jocn.12311.
- Ma 2023** Ma C, Wang X, Guo J, Yang B, Li Y. Challenges and future of HER2-positive gastric cancer therapy. *Front Oncol.* 2023 Jan 30;13:1080990. doi: 10.3389/fonc.2023.1080990
- Menon 2025** Menon G, El-Nakeep S, Babiker HM. Gastric Cancer. [Updated 2024 Oct 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku.
- MZ 24/10/2023** 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 3.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 3.2025 — August 22, 2025
- NCCN 4.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 — August 22, 2025
- NCI 2023** NCI. Stomach Cancer Survival Rates and Prognosis. Updated: May 31, 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/stomach/survival>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- NCPE 2021** NCPE. Pembrolizumab (Keytruda®) for oesophageal carcinoma or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma. HTA ID: 21032. Drug: Pembrolizumab. Brand: Keytruda®. Indication: In combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, for the first line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with CPS≥10. HTA ID: 21032. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda11/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- NCPE 2025** NCPE. Pembrolizumab (Keytruda®). Indication: Pembrolizumab (Keytruda®) is indicated in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, for the first-line treatment of locally advanced, unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1. HTA ID: 23070. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23070/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp online : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp online : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- NICE 2024** NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma Technology appraisal guidance. Reference number:TA997. Published: 29 August 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta997>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- NICE TA 997** NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Technology appraisal guidance Reference number:TA997 Published: 29 August 2024. Resource impact template. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Niemczyk-Szechowska 2023** Niemczyk-Szechowska P, Karpińska A, Wilk M, Ryś P. Aktualna sytuacja pacjentów z nowotworami układu pokarmowego w Polsce. Wyzwania w zakresie działań profilaktycznych oraz postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Warszawa, 2023
- PGBnRŻ 2022** Richter P, Wallner G, Zegarski W, Sierżęga M, Kołodziejczyk P, Nasierowska-Guttmejer A, Kielan W, Murawa D, Wyrwicz L, Konopka K, Pach R, Stec R, Kukla M, Skoczylas T, Szczepanik A. – on behalf of the Polish Gastric Cancer Research Group*. Polish consensus on gastric cancer diagnosis and treatment – update 2022. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 334–341.
- Pous 2023** Pous A, Notario L, Hierro C, Layos L, Bugés C. HER2-Positive Gastric Cancer: The Role of Immunotherapy and Novel Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2023 Jul 13;24(14):11403. doi: 10.3390/ijms241411403.
- PTOK 2015** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Red: Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. Dostępne online pod adresem: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zaleceniaPTOK tom104Nowotwory układupokarmowego20151202. pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zaleceniaPTOK%20tom104Nowotwory%20ukladupokarmowego20151202.pdf)
- Rha 2023** Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. 2024 Dec;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
- Röcken 2023** Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Jan;149(1):467-481. doi: 10.1007/s00432-022-04408-0.
- SEOM-GEMCAD-TTD 2023** Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, Custodio AB, Fernández Montes A, Gallego J, Fleitas Kanonnikoff T. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). Clin Transl Oncol. 2024 Nov;26(11):2826-2840. doi: 10.1007/s12094-024-03600-7.

- SMC 2024** SMC. Medicine name: pembrolizumab (Keytruda). SMC ID: SMC2660. Date advice published: 08 July 2024. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-goja-full-smc2660/>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.
- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Tomaszewski 2013** Tomaszewski KA, Püsküllüoğlu M, Biesiada K, Bochenek J, Ochendusko S, Tomaszewska IM, Krzemieniecki K. Main influencing factors and health-related quality of life issues in patients with oesophago-gastric cancer - as measured by EORTC tools. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(3):311-6. doi: 10.5114/wo.2013.35280.
- Veiziant 2023** Veiziant J, Bouché O, Aparicio T, Barret M, El Hajbi F, Lepilliez V, Lesueur P, Maingon P, Panier D, Quero L, Raoul JL, Renaud F, Seitz JF, Serre AA, Vaillant E, Vermersch M, Voron T, Tougeron D, Piessen G; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE)); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR); Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER) Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD); Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED); Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO); Société Française de Pathologie (SFP); Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE); Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP); Société Française de Radiologie (SFR). Esophageal cancer - French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFR). *Dig Liver Dis.* 2023 Dec;55(12):1583-1601. doi: 10.1016/j.dld.2023.07.015.
- WCGCCC 2021** Mulder K, Lim H, Ravi D, Ahmed S, Brunet B, Davies J, Doll C, Dueck DA, Gordon V, Hebbard P, Kim CA, Le D, Lee-Ying R, McGhie JP, Park J, Renouf DJ, Schellenberg D, Wong RPW, Zaidi A, Ahmed S. Current Role of Immunotherapy in Gastric, Esophageal and Gastro-Esophageal Junction Cancers-A Report from the Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference. *Curr Oncol.* 2022 Apr 29;29(5):3160-3170. doi: 10.3390/curroncol29050257.
- Więckowska 2015** Więckowska B (pod red. nauk.). Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. *Onkologia.* Tom 1. Warszawa 2015.
- Wysocki 2024** Wysocki PT, Januszewicz W, Wysocki WM, Starzyńska T. Rak żołądka III.D.6.1. W: Interna Szczeklika. Data weryfikacji: 3 czerwca 2025. Dostęp online: <https://premium.mp.pl/podreczniki/interna-szczeklika/chapter/B01.III.D.6.1>
Data ostatniego dostępu: 22.08.2025 r.
- Zhang 2024** Zhang L, Yu Z, Zhang Y, Wang H, Cheng J, Shi C. A Nomogram Based on Clinicopathological Characteristics for Estimating the Risk of Brain Metastasis from Advanced Gastric Cancer: A Multi-Center Retrospective Clinical Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2024 Jun 24;20:391-404. doi: 10.2147/TCRM.S460647.
- Zhang 2025** Zhang J, Wang G, Xie X, Pan W, Dong Q, Zhang N, Dong J, Zhou L, Zhou C, Li J, Segall G, Zhang Y. Treatment patterns and outcomes in advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma in China. *Future Oncol.* 2025 Apr;21(10):1179-

1188. doi: 10.1080/14796694.2025.2476930. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40091795; PMCID: PMC11988209.

Zhu 2021

Zhu Y, Zhu X, Wei X, Tang C, Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021 Aug;1876(1):188549. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188549.

ZUS 2025

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.