

Tecentriq[®] (atezolizumab)

*w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca,
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
po przebytej chemioterapii*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.1

Kraków 2018

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	10
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	11
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	11
1.2.1. Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	11
1.2.1. Etiologia i patogenezę	16
1.2.2. Rozpoznanie	17
1.2.1. Przebieg naturalny i rokowanie.....	19
1.2.2. Obraz kliniczny.....	22
1.2.3. Epidemiologia	24
1.2.4. Obciążenie społeczne i ekonomiczne	26
1.2.5. Wpływ raka płuca na jakość życia	29
1.2.6. Wytyczne praktyki klinicznej	31
1.3. Wybór populacji docelowej.....	43
1.4. Liczebność populacji docelowej	44
1.5. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).....	46
1.5.1. Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq®	47
1.5.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	53
1.6. Rekomendacje agencji HTA	54
1.6.1. Rekomendacje AOTMIT.....	54
1.6.2. Rekomendacje zagraniczne	54
1.7. Komparatory.....	57
1.7.1. Dobór komparatorów - uzasadnienie wyboru	57
1.7.2. Charakterystyka komparatorów.....	65
1.7.3. Istotne klinicznie działania niepożądane komparatorów	65
1.8. Dobór punktów końcowych	66
1.9. Zakres analiz	68
1.9.1. Analiza kliniczna.....	68
1.9.2. Analiza ekonomiczna	70
1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	72

2.	Piśmiennictwo	73
3.	Załączniki	78
3.1.	Opis komparatora – docetaksel.....	79
3.1.1.	Obecny sposób finansowania komparatora.....	83
3.2.	Leki refundowane w leczeniu chorych na NDRP	84
3.3.	Wnioskowany program lekowy	100
3.4.	Wkład autorów w opracowanie raportu	103
3.5.	Spis tabel	104
3.6.	Spis ilustracji.....	105

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AIAT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie towarzystwo onkologii klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Krzywa zmian stężenia leku w czasie (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
BAC	Biopsja Aspiracyjna Cienkoigłowa
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (z ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
DIC	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (z ang. <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated GLOmerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie towarzystwo onkologii klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EUS	Przezprzetykowa ultrasonografia (z ang. <i>Esophageal Ultrasonography</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna Granica Normy
HEAL	<i>Health and Environment Alliance</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHC	Immunohistochemia
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LOS	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss of Heterozygosity</i>)
MR	Rezonans Magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (NSCLC, z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	Czas wolny od progresji (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPL	Projekt Programu Lekowego
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Efekty zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RTG	Rentgenografia
SCLC	Rak drobnokomórkowy płuca (z ang. <i>Small Cell Lung Carcinoma</i>)
SIADH	Zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (z ang. <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
TTF1	Tarczycowy czynnik transkrypcji (z ang. <i>Thyroid Transcription Factor 1</i>)
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Problem decyzyjny

Analizowany problem decyzyjny dotyczy wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii (paliatywnej albo neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej i/lub radiochemioterapii – jeżeli doszło do szybkiej progresji) w ramach programu lekowego.

W związku z wnioskiem o refundację produktu Tecentriq® zostanie przeprowadzona pełna analiza HTA, obejmująca systematyczny przegląd danych naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku, porównawczą analizę efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Celem analizy problemu decyzyjnego jest wyznaczenie kierunku i zakresu wymienionych analiz, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z uwzględnieniem polskiego kontekstu oceny, w szczególności w zakresie aktualnej praktyki klinicznej i kosztów.

Problem zdrowotny

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest uważany za najczęstszy nowotwór złośliwy na świecie. W 2014 roku odnotowano 22 003 przypadków zachorowań na raka płuca w Polsce. Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wśród mężczyzn wynosił 49,76 / 100 000 oraz 17,99 / 100 000 u kobiet. Wskaźnik chorobowości w 2015 roku wynosił 12,9 / 100 000. Dane epidemiologiczne wskazują ponadto, że śmiertelność z powodu raka płuca wzrasta wśród kobiet. Wnioskowany program adresowany jest do grupy chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu leczenia przynajmniej jedną linią chemioterapii paliatywnej (lub neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej i/lub radiochemioterapii – jeżeli doszło do progresji w okresie do 6. miesięcy). Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV niekwalifikujących się do leczenia

radikalnego. Średni odsetek 5-letnich przeżyć chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce szacowany jest na około 10 – 15%, a w stadium rozsiewu lub miejscowego zaawansowania – u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego jest znacznie niższe. Odsetek 5-letnich przeżyć wśród chorych w stadium IIIB NDRP szacowany jest na 7-10%. Z kolei odsetek 5-letnich przeżyć dla stopnia zaawansowania IV jest skrajnie niski ze względu na fakt, że mediana czasu przeżycia u tych pacjentów często nie przekracza roku.

Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1). Wnioskowany preparat wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie atezolizumabu w 2. lub kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, w monoterapii, w dawce 1200 mg dożylnie co trzy tygodnie.

Aktualna praktyka i dobór komparatora

Stwierdzenie u chorych niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania, jest wskazaniem do skojarzenia ze sobą metod terapeutycznych: leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii. U chorych, którzy nie mogą już zostać zakwalifikowani do leczenia radykalnego (nieuleczalne stadium IIIB lub IV) pierwszą linię leczenia paliatywnego stanowi chemioterapia z udziałem cisplatyny, z wyjątkiem chorych posia-

dających mutację w genach *EGFR* lub *ALK*, które warunkują możliwość zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie. Po niepowodzeniu tego leczenia u części pacjentów wdrażane jest leczenie II linii. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2014) jako leki właściwe do stosowania w leczeniu II linii (u pacjentów bez mutacji uwrażliwiających) wskazują docetaksel i pemetreksed. Oba wymienione leki są objęte refundacją, niemniej w rozważanym wskazaniu powszechnie stosowany jest tylko docetaksel.

Przeprowadzona analiza potencjalnych komparatorów, w której pod uwagę brano m.in. zalecenia zawarte w polskich wytycznych praktyki klinicznej, status refundacji w Polsce i wskazania refundacyjne oraz częstość stosowania w populacji docelowej, wykazała, że terapią, która w największym stopniu reprezentuje aktualną praktykę II i kolejnych linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego NDRP reprezentuje chemioterapia docetakselem w monoterapii.

Zakres analiz

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia. Zostanie ona przeprowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Przegląd systematyczny zostanie przeprowadzony w oparciu o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci z rozpoznaniem NDRP, stopień zaawan-

sowania IIIB lub IV po przebyciu przynajmniej jednej linii leczenia.

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – atezolizumab, stosowany w monoterapii, jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce 1200 mg, i.v. co 3 tygodnie.
- **Komparator (C, z ang. *comparison*)** – docetaksel, w dawce 75 mg/m² pc.
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR – *duration of response*), wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – *patient-reported outcomes*), zdarzenia (AEs – *adverse events*) i działania niepożądane, zakończenie, wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych.
- **Rodzaj włączanych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją (RCT), badania pragmatyczne z randomizacją, inne typy badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo atezolizumabu: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej.

Analiza ekonomiczna Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocena ekonomiczna produktu leczniczego Tecentriq® zostanie przeprowadzona techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej przyjęty zostanie dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq® w ramach programu lekowego, analiza zostanie przeprowadzona przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich związanych z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w ramach oddzielne-

go wariantu zostanie przyjęta także perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone także uwzględnienie kosztów pośrednich, związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Wykonany zostanie przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie 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 2 kwietnia 2012 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” oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego będzie uwzględniać dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia atezolizumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po

umieszczeniu produktu Tecentriq® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego NDRP, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddać zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania atezolizumabu (Tecentriq®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną linię chemioterapii paliatywnej oraz pacjentów poddanych leczeniu radykalnemu zawierającemu chemioterapię (zarówno jako leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe, chemioradioterapię jak i leczenie uzupełniające), u których wystąpiła wznowa w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia terapii radykalnej (zgodnie z wnioskowanym PPL Tecentriq®). Szczegółowe informacje definiujące poszczególne elementy charakteryzujące analizowaną populację zawarto w rozdziale 1.3. Wybór populacji docelowej.

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Główny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy postaci morfologicznej – warunkuje on cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. Podstawowa, uproszczona klasyfikacja nowotworów złośliwych płuc uwzględnia (*Jassem 2017*):

- raki niedrobnokomórkowe:
 - rak płaskonabłonkowy,
 - rak gruczołowy,
 - rak wielkokomórkowy,
- raki drobnokomórkowe,
- rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca:
 - raki gruczołowo-płaskonabłonkowe,
 - raki z gruczołów typu śliniankowatego,
 - raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego,
 - rakowiaki,
- nienabłonkowe nowotwory płuca:
 - guzy mezenchymalne,
 - guzy zarodkowe,
 - nowotwory układu chłonnego (*Jassem 2017, Travis 2015*).

Raki drobnokomórkowe i niedrobnokomórkowe, stanowiące najwięcej przypadków nowotworów płuca, różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i wrażliwością na chemioterapię. Raka niedrobnokomórkowego (NDRP) charakteryzuje niska chemiowrażliwość i powolny wzrost. Metodami stosowanymi w jego leczeniu są: zabieg operacyjny, radioterapia (samodzielna lub uzupełniająca) oraz chemioterapia (jako element leczenia skojarzonego, uzupełniającego, czy też paliatywnego). Domeną raka drobnokomórkowego jest szybki wzrost, tworzenie wczesnych przerzutów oraz znaczna wrażliwość na leczenie systemowe, w związku z czym chemioterapia stanowi postępowanie z wyboru (zarówno samodzielna, jak i skojarzona z radioterapią), zaś wartość leczenia chirurgicznego pozostaje kontrowersyjna (Jassem 2017).

Analizowany problem decyzyjny dotyczy pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB (choroba lokalnie zaawansowana, wyłącznie pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) oraz IV (choroba uogólniona, przerzutowa), po uprzednim leczeniu chemioterapią (z intencją paliatywną lub z intencją wyleczenia – jeżeli doszło do szybkiej progresji).

Klasyfikacje

Ocenę stopnia zaawansowania NDRP opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza:

- T – guz pierwotny,
- N – regionalne węzły chłonne,
- M – przerzuty odległe (PUO 2014).

Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania cTNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition, 2010*).

Tabela 1. Klasyfikacja cTNM niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji TNM, przygotowanym przez AJCC (PUO 2014).

Cecha	Objaw
Guz pierwotny (T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Nie ma cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzeli głównych ^a
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm

Cecha Guz pierwotny (T)	Objaw
T1b	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 3 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający główne oskrzele w odległości ≥ 2 cm od rozwidlenia tchawicy, naciekający opłucną trzewną, • guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, nie obejmujący całego płuca.
T2a	Guz o największym wymiarze > 3cm, ale ≤ 5 cm
T2b	Guz o największym wymiarze > 5 cm, ale ≤ 7 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową lub osierdzie, • guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości < 2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający, • guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.
T4	<ul style="list-style-type: none"> • guz każdej wielkości naciekający śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, lub • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	Objaw
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do węzłów chłonnych okołoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty do węzłów śródpiersiowych po stronie guza i/lub do węzłów podostrogowych
N3	<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do przeciwległych węzłów wnękowych lub śródpiersiowych, • Przerzuty do węzłów nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	Objaw
Mx	Nie można cenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia
M1b	Przerzuty odległe w narządach poza klatką piersiową

^a rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

Wynik oceny poszczególnych cech T, N i M stanowi podstawę określenia stopnia zaawansowania, co przedstawia tabela na kolejnej stronie (PUO 2014).

Tabela 2. Stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (PUO 2014).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Histologiczną złośliwość raka płuca można ocenić posługując się skalą G (ang. *grade*):

- Gx – nie można ocenić stopnia złośliwości,
- G1 – rak dobrze zróżnicowany,
- G2 – rak średnio zróżnicowany,
- G3 – rak nisko zróżnicowany,
- G4 – rak niezróżnicowany (PUO 2014).

Rak płuca może zostać również klasyfikowany na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Tabela poniżej przedstawia aktualnie obowiązującą histologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (2015).

Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2015) (Travis 2015).

Typy	Odmiany
	Guzy nabłonkowe
Raki gruczołowe	<ul style="list-style-type: none"> • Gruczolakorak tapetujący • Gruczolakorak zrazikowy • Gruczolakorak brodawkowaty • Gruczolakorak mikrobrodawkowaty • Gruczolakorak lity • Gruczolakorak śluzowy inwazyjny • Gruczolakorak mieszany nieśluzowy i śluzowy inwazyjny • Gruczolakorak koloidalny • Gruczolakorak typu płodowego

Typy	Odmiany
	<ul style="list-style-type: none"> • Gruczolakorak typu jelitowego • Gruczolakorak minimalnie inwazyjny śluzowy i nieśluzowy
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowe rogowaciejący • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący • Rak płaskonabłonkowe bazaloidalny
Guzy neuroendokryne	
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Złożony
Rak wielkokomórkowy neuroendokryny	<ul style="list-style-type: none"> • Złożony
Rakowiaki	<ul style="list-style-type: none"> • Typowy • Atypowy
Zmiany przedinwazyjne	<ul style="list-style-type: none"> • Rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynych płuca
Rak wielkokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Brak
Rak mięsakiowy	<ul style="list-style-type: none"> • Pleomorficzny • Wrzecionowatokomórkowy • Olbrzymiokomórkowy • Mięsakorak • Płucny blastoma
Raki z gruczołów typu śliniankowego	<ul style="list-style-type: none"> • Śluzowo-naskórkowy • Gruczołowo-torbielowaty • Nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Raki niesklasyfikowane	

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) rozpoznanie raka płuca określone jest kodem C 34, zaś jego klasyfikacja oparta jest na lokalizacji guza pierwotnego. Szczegółowy podział analizowanej jednostki chorobowej w oparciu o kryteria ICD przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Podział raka płuca, ze względu na lokalizację zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ICD-10).

Symbol	Opis
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne

Symbol	Opis
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone

1.2.1. Etiologia i patogeneza

Bezpośredni początek raka płuca stanowi komórka macierzysta o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która w prawidłowych warunkach rozwoju różnicuje się w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I i II typu. Będąc pod wpływem rakotwórczych substancji zawartych np. w dymie tytoniowym, komórka ulega rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej (Jassem 2017).

Dominującym czynnikiem ryzyka raka płuca jest palenie tytoniu ze względu na wysokie stężenie substancji rakotwórczych w dymie. Szacuje się, że aż 90% przypadków zachorowania jest związanych z paleniem papierosów, a zaprzestanie powoduje stopniowe zmniejszanie się tego ryzyka. Narażenie na nowotworzenie jest związane także z biernym paleniem, które może dotyczyć nawet 1/3 przypadków wśród osób niepalących (Jassem 2017).

Znacznie mniejsze znaczenie w rozwoju raka płuca ma narażenie na takie związki jak radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje chemiczne (Jassem 2017).

W etiologii raka płuca bierze udział także zanieczyszczenie powietrza. Organizacja *Health & Environment Alliance* (HEAL) przeprowadziło analizę odsetka nowotworów płuc spowodowanych złą jakością powietrza uwzględniając 29 miast na podstawie szacowanego stężenia pyłu PM_{2,5}. Wyniki kalkulacji wskazują, że aż co ósme zachorowanie na nowotwór płuca w Polsce spowodowane jest oddychaniem zanieczyszczonym powietrzem (HEAL 2016).

W etiologii raka płuca znaczenie mają mutacje protoonkogenów i genów supresorowych, które warunkują rozwój i progresję raka płuca. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów *KRAS* i *MYC* oraz zmniejszenia aktywności genów supresorowych *p53*, *RB* i *CDKN2*. Charakterystyczną cechą raka płuc jest utrata heterozygotyczności (LOS, z ang. *loss of heterozygosity*) w zakresie chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q, 17q (Jassem 2017).

1.2.2. Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne oparte jest na **ustaleniu rozpoznania i określeniu stopnia zaawansowania**.

Przy podejrzeniu raka płuca u pacjenta, ustalenie rozpoznania należy rozpocząć od zebrania szczegółowego wywiadu uwzględniającego narażenie na dym tytoniowy, a także badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badanie obrazowe (RTG lub TK). Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histologiczne guza (biopsja) lub cytologiczne materiału uzyskane z popłuczyn oskrzelowych. W przypadku guzów zlokalizowanych obwodowo można wykonać biopsję gruboigłową przez ścianę klatki piersiowej. Jeżeli próbka tkanki nie jest możliwa do pobrania wyżej wymienioną metodą, można wykonać biopsję metodą alternatywną np. w czasie EBUS lub EUS (*PUO 2014*).

Często podejrzenie raka płuca wysnuwa się ze względu na nieprawidłowy obraz RTG. Jednak podstawowym badaniem diagnostycznym w tym rozpoznaniu jest tomografia komputerowa ze środkiem cieniującym. W przypadku pojedynczych guzków o nieokreślonym charakterze i średnicy powyżej 1 cm zaleca się wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-KT) (*PUO 2014*).

Najważniejszym elementem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne guza płuca z oceną pobranego wycinka lub cytologiczną oceną wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. Ocena mikroskopowa preparatu raka płuca ma na celu ustalenie typu histologicznego guza, a co za tym idzie określenie czy jest to rak drobnokomórkowy, czy niedrobnokomórkowy (*PUO 2014*).

W przypadku, gdy badanie mikroskopowe nie wskazuje jednoznacznie na typ histologiczny nowotworu, możliwe jest zastosowanie metody immunohistochemicznej (IHC) opartej o panel przeciwciał typowych dla poszczególnych nowotworów. Charakterystyczne dla raka płaskonabłonkowego są p63 i CK5/6, a dla gruczolakoraka TTF1 i napsyna A (*PUO 2014*).

Współczesna diagnostyka laboratoryjna umożliwia, w niektórych przypadkach, przeprowadzenie badań molekularnych, które wykonywane są na preparacie uzyskanym z biopsji. Badanie to ma na celu określenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz *EML4-ALK*. Taka diagnostyka jest szczególnie istotna u pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* (*PUO 2014*).

Określenie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest oparte na ocenie stanu guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i przerzutów odległych w narządach (M). W przypadku pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia radykalnego, konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego, a także jego stosunku do sąsiadujących struktur wraz z opi-

sem stanu węzłów chłonnych. Aby wykonać pełny opis stopnia zaawansowania klinicznego NDRP zaleca się wykonanie wymienionych poniżej badań (*PUO 2014*):

1. Ocena guza pierwotnego (T):
 1. RTG,
 2. TK (rzadziej MR),
 3. bronchofiberoskopia,
 4. biopsja przezoskrzelowa,
 5. biopsja przez ścianę klatki piersiowej (przy lokalizacji zmian obwodowo),
 6. badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego,
 7. torakoscopia.
2. Ocena węzłów chłonnych (N):
 1. TK lub MR,
 2. bronchofiberoskopia,
 3. mediastinoskopia,
 4. mediastinotomia przymostkowa,
 5. PET-TK¹,
 6. Badanie przedmiotowe i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych,
 7. Torakoscopia,
 8. EUS,
 9. EBUS.
3. Ocena narządów odległych (M):
 1. USG lub TK jamy brzusznej,
 2. Biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu,
 3. TK lub MR mózgu (DRP- zawsze, NDRP- przed planowanym leczeniem radykalnym)
 4. Scyntygrafia kości (DRP- planowanie leczenie skojarzone, NDRP- podejrzenie kliniczne),
 5. Obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego² (DRP- planowane leczenie skojarzone, NDRP- nigdy rutynowo),
 6. PET-TK¹,
 7. BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian (*PUO 2014*).

¹W ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-TK jest metodą uzupełniającą (ujemny wynik badania PET-KT uzasadnia rezygnację z mediastinoskopii, nawet w przypadku stwierdzenia znamienne powiększonych węzłów chłonnych w badaniu KT; dodatni wynik badania PET-KT nie oznacza obecności przerzutów i w każdym przypadku wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą USG). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do chirurgicznego leczenia badanie PET-KT pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie nadnerczy). Podej-

rzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-KT jest wskazane w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz jest przydatne w ocenie zasięgu choroby u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP przed podjęciem decyzji o zastosowaniu radykalnej RTH lub RCTH. Badanie PET-KT nie ma uzasadnienia w ocenie zaawansowania DRP.

² Rutynowe wykonanie biopsji trepanacyjnej nie jest konieczne u chorych z prawidłową aktywnością LDH, bez cech przerzutów do kości w badaniu scyntygraficznym i bez małopłytkowości.

Przed przeprowadzeniem leczenia chirurgicznego, radykalną radioterapią (RTH) lub radiochemioterapią (RCTH), diagnostykę powinno się uzupełnić o ocenę wydolności oddechowej na podstawie badania spirometrycznego i wysiłkowego oraz oceny stanu układu sercowo-naczyniowego (*PUO 2014*).

Raki płuc wymagają różnicowania z :

- guzami nowotworowymi niezłośliwymi,
- gruźlicą (gruźliczaki),
- ropniem płuca,
- zmianami grzybiczymi,
- ogniskiem przerzutowym.

Największą trudność w różnicowaniu stanowią guzy umiejscowione obwodowo (*Jassem 2017*).

1.2.1. Przebieg naturalny i rokowanie

1.2.1.1. Przebieg naturalny

Poszczególne typy niedrobnokomórkowego raka płuca charakteryzują się częstszym występowaniem w określonych lokalizacjach, różnym tempem wzrostu oraz wrażliwością na rodzaj leczenia, co warunkuje odmienność przebiegu klinicznego i odpowiada za rokowanie. Analiza powyższych cech może pomóc w postawieniu prawidłowej diagnozy (*Jassem 2017*).

Płaskonabłonkowy rak płuca należący do grupy raków niedrobnokomórkowych lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach i jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno, a w jego przebiegu dochodzi do zwężenia światła oskrzela, co skutkuje następową niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu. W jego przebiegu często dochodzi do centralnej martwicy guza, która może przypominać ropień płuca (*Jassem 2017*).

Gruczolakorak będący także podtypem raka niedrobnokomórkowego, lokalizuje się najczęściej w drobnych, obwodowych drogach oddechowych. Nowotwór ten jest w mniejszym stopniu uwarunkowany narażeniem na dym tytoniowy w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. Stosunkowo często występuje u kobiet. Odnotowano wzrost częstości występowania tego podtypu raka wśród pierwotnych nowotworów płuc w ostatnich latach (*Jassem 2017*).

Rak wielkokomórkowy będący najrzadszym typem raka niedrobnokomórkowego, lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale często może pojawić się także na obwodzie układu oddechowego. Przebieg kliniczny jest zbliżony do gruczolakoraka (Jassem 2017).

1.2.1.2. Czynniki rokownicze

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych człowieka. Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z rakiem płuca w Polsce jest niski pomimo prowadzonego leczenia (Jassem 2017). Szczegółowe dane dotyczące rokowania w raku płuca zawarte są w tabeli poniżej.

Tabela 5. Szacunkowe wyniki leczenia raka płuca w Polsce (Jassem 2017).

Rak	Kategoria	Udział	Odsetek 5-letnich przeżyć
NDRP	Operacyjny	15-20%	40%
	Nieoperacyjny	80-85%	3%
	Ogółem	-	Okolo 10%
DRP	Postać ograniczona	40%	<15%
	Postać rozsiana	60%	-
	Ogółem	-	Okolo 4%

Odsetek 5-letnich przeżyć w raku niedrobnokomórkowym płuc wynosi średnio 10-15%. Rokowanie uzależnione jest od stadium zaawansowania klinicznego. Przeżycia 5-letnie u chorych ze stopniem IV raka płuca są skrajnie niskie, ze względu na fakt, że wśród pacjentów z tak zaawansowanym nowotworem mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie 2-letnie należy do rzadkości (Jassem 2017). W tabeli poniżej przedstawiono odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP wg dwóch źródeł.

Tabela 6. Odsetek 5-letnich przeżyć względem stopnia zaawansowania NDRP (Jassem 2017, Białe Księgi).

Stopień zaawansowania nowotworu	Interna Szczeklika 2017	Białe Księgi
I	60-80%	43-50%
II	40-50%	25-36%
IIIA	15-25%	19%
IIIB	Okolo 10%	7%
IV	-	2%

W przypadku raka niedrobnokomórkowego płuca najważniejszym czynnikiem wpływającym na przebieg i rokowanie jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w bardzo zaawansowanym stadium – utrata masy ciała i stopień sprawności chorego w okresie bezpośrednio poprzedzającym postawienie diagnozy (Jassem 2017, PUO 2014).

Wiek, płeć oraz typ histologiczny raka płuca, w przypadku typu niedrobnokomórkowego, mają mniejsze znaczenie rokownicze. W zaawansowanym (III, IV) raku niedrobnokomórkowym znaczenie mają także niektóre cechy molekularne nowotworu jak np. obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Występuje ona u 10% rasy kaukaskiej i łączy się z lepszym rokowaniem (PUO 2014).

Ważnym elementem rokowniczym u chorych na raka płuca jest stan sprawności. W celu ułatwienia oceny tego kryterium oraz podejmowania decyzji terapeutycznych można posługiwać się skalami. W Polsce najczęściej stosowana jest skala sprawności zaproponowana przez Zubrodę i przyjęta przez WHO (patrz: tabela poniżej).

Tabela 7. Skala sprawności wg Zubroda-ECOG-WHO (Jassem 2017).

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

Stan sprawności chorego można również ocenić stosując skalę Karnofsky'ego.

Tabela 8. Skala sprawności wg Karnofsky'ego (Jassem 2017).

Stopień sprawności	Definicja
100	Stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi

Stopień sprawności	Definicja
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

1.2.2. Obraz kliniczny

Dominującym obrazem w początkowej fazie rozrostu nowotworowego jest przebieg bezobjawowy. Pierwszymi objawami wśród chorych z rakiem płuc są: postępujące wychudzenie i osłabienie. W trakcie rozwoju nowotworu, główne dolegliwości związane z chorobą można podzielić na trzy grupy:

- związane z miejscowym wzrostem guza,
- będące skutkiem przerzutów odległych,
- zespoły paranowotworowe (*Jassem 2017*).

Najczęstszym objawem, pojawiającym się u ponad 50% chorych, jest kaszel. U palaczy, u których kaszel występuje notorycznie, można zauważyć zmianę jego charakteru. Oprócz zestawionych w poniższej tabeli objawów wynikających z miejscowego wzrostu, wyróżnia się także charakterystyczne objawy wynikające z naciekania raka na sąsiadujące narządy klatki piersiowej. Wśród nich znajduje się zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, miejscowy ból klatki piersiowej, zaburzenia rytmu serca (w sytuacji nacieczenia serca i osierdzia) oraz chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego). Możliwe jest zaobserwowanie bólu barku i objawów zespołu Hornera, gdy lokalizacja guza dotyczy szczytu płuca (*Jassem 2017*).

Tabela 9. Objawy raka płuca (Jassem 2017).

Objawy raka płuca
Objawy związane z miejscowym wzrostem
Kaszel (> 50%), duszność (30-40%), ból w klatce piersiowej (25-35%), krwioplucie (15-20%), nawracające zapalenie płuc (15-20%), objawy szerzenia się raka płuca na sąsiadujące narządy.
Objawy związane z przerzutami odległymi do narządów
Objawy związane z przerzutami odległymi do narządów, ból kości, patologiczne złamania kości, objawy neurologiczne, zmiany zachowania i osobowości, ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczka.
Zespoły paranowotworowe
Endokrynologiczne
Zespół Cushinga, hiperkalcemii, SIADH, zespół rakowiaka
Nerwowo-mięśniowe
Neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe
Skórne
Rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa
Kostne
Osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
Naczyniowe
Wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
Hematologiczne
Niedokrwistość, DIC

Wśród objawów raka płuca mogą występować objawy zespołu paranowotworowego, które nie są bezpośrednio następstwem miejscowego naciekania nowotworu lub przerzutów, ale stanowią stan kliniczny związany z procesem nowotworowym. Często mogą stanowić pierwszy objaw choroby, dlatego z klinicznego punktu widzenia są bardzo istotne. Przyczyną zespołu paranowotworowego są dwa główne mechanizmy związane z zaburzeniem wydzielania hormonów lub cytokin oraz z wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciw nowotworowi, oddziałujących dodatkowo na elementy prawidłowe komórek (Krzakowski 2002).

Objawy przedmiotowe u pacjentów z rakiem płuca zależą od stopnia zaawansowania oraz lokalizacji zmiany. U pacjentów w znacznie zaawansowanym stadium, w badaniu przedmiotowym można stwierdzić objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenie regionalnych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby,

objawy ogniskowe, neuropatie obwodowe, bolesność uciskową kości, a także palce pałeczkowate (Jassem 2017).

1.2.3. Epidemiologia

Świat

Rak płuca dotyczy około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest uważany za najczęstszy nowotwór złośliwy na świecie. Nowotwór ten częściej występuje u mężczyzn, niemniej od lat 90. XX wieku obserwuje się zmniejszenie zachorowalności wśród mężczyzn, a zwiększenie jej u kobiet (Jassem 2017).

Wg danych zamieszczonych na GLOBOCAN z 2012 roku, rak płuca jest od kilku dekad najczęściej występującym rakiem. W 2012 roku odnotowano 18 250 000 nowych przypadków zachorowania na raka płuca, ze znaczną przewagą zachorowań wśród mężczyzn. Liczba zgonów spowodowanych tym schorzeniem wyniosła ogółem 1 590 000. Szczegółowe dane zamieszczone w tabeli poniżej (GLOBOCAN 2012).

Tabela 10. Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka płuca na świecie (GLOBOCAN 2012).

	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Zachorowalność	1 242 000	583 000	1 825 000
Śmiertelność	1 099 000	491 000	1 590 000

Europa

W Europie szacowana liczba przypadków raka płuca u obu płci wynosi 410 000 co stanowi 22,5% na tle świata. Największy współczynnik zachorowalności charakteryzuje: Węgry, Serbię, Danię, Polskę i Macedonię (GLOBOCAN 2012).

Polska

Zachorowalność na raka płuca w Polsce w roku 2014 wynosiła 14 681 przypadków u mężczyzn i 7 322 przypadków wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wśród mężczyzn wynosił 51,8/100 000 i 16,9/100 000 u kobiet. Podobne wartości odnotowano w roku 2014 (odpowiednio 49,76/100 000 oraz 17,99/100 000. Najczęściej do zachorowania dochodzi w 60 roku życia (Jassem 2017, KRN 2014). Jednostka chorobowa ICD-10 C33-34 wg danych z 2015 roku dotyczących chorobowości szpitalnej ogólnej, cechowała się chorobowością na poziomie 12,9/100 000 (NIZP 2015).

Tabela 11. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 1980-2014 (KRN 2014).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
1980	9041	1 503	10 544
1985	11 747	2 026	13 773
1990	13 832	2 677	16 509
1995	16 211	3 738	19 949
2000	15 750	4 268	20 018
2005	15 289	4 813	20 102
2010	14 819	6 052	20 871
2013	14 631	6 925	21 556
2014	14 681	7 322	22 003

Wg danych zgromadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. WHO, *World Health Organization*) śmiertelność z powodu raka płuca w Polsce w latach 2007-2013 wśród mężczyzn uległa obniżeniu, a wśród kobiet wzrosła. W populacji mężczyzn od prawie 15 lat obserwuje się korzystne zmiany w zachowaniach zdrowotnych jak np. zaprzestanie palenia tytoniu i z tego też powodu odnotowuje się zmniejszony odsetek przypadków raka płuca. W populacji kobiet rak płuca zajmuje drugie miejsce co do częstości występowania, zaraz po raku piersi (*Wojciechowska 2014*). Szacuje się, że w najbliższej dekadzie rak płuca może być najczęstszą przyczyną zgonu u kobiet. Obecnie, wśród pacjentek na tle Europy, już stanowi najczęstszą przyczynę umieralności. Głównym powodem tej sytuacji jest epidemia palenia tytoniu (*Sulkowska 2015*). Szczegółowe informacje w tabeli poniżej.

Tabela 12. Śmiertelność z powodu raka płuca w Polsce w latach 2007-2013 (opracowanie własne na podstawie danych WHO).

Rok	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007
Mężczyźni	16 002	16 206	15 988	16 204	16 392	16 880	16 582
Kobiety	6 653	6 444	6 263	6 170	5 956	5 643	5 566

Dostępne są również dane dostarczone przez NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc) zawarte w analizie weryfikacyjnej dla niwolumabu udostępnione przez AOTMiT 31 marca 2017 (*AWA Opdivo 2017*).

Tabela 13. Dane NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 w latach 2012-2016 (AWA Opdivo 2017).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2012	46 861	25 499	72 360
2013	46 947	26 702	73 657
2014	47 458	28 106	75 564
2015	48 090	28 969	77 059
2016	47 981	29 490	77 472

Prognozy Ministerstwa Zdrowia wskazują, że 5-letnia chorobowość na raka płuca wzrośnie z poziomu 30 213 przypadków w 2016 do 34 455 w 2029 roku (MPZ 2015).

Prognozowana liczba nowych przypadków leczonych z powodu raka płuca w Polsce na rok 2020 wyniesie 17,5 tysięcy (Lewiatan 2014).

Struktura zachorowań

Wśród raków płuca wyróżniamy raki drobnokomórkowe, niedrobnokomórkowe i rzadkie nowotwory płuc. W Polsce najczęściej spotykanym rakiem płuca jest typ niedrobnokomórkowy, który odpowiada za 80-85% przypadków. Drobnokomórkowa odmiana tego nowotworu stanowi 15%, a rzadkie nowotwory płuca, stanowiące głównie raki gruczołowo-płaskonabłonkowe, raki mięsakowe, nowotwory typu śliniankowego dotyczą mniej niż 5% przypadków. Wśród nowotworów płuc wyróżniamy również nienabłonkowe nowotwory płuc, do których zaliczamy: rakowiaki, guzy mezenchymalne, zarodkowe lub wywodzące się z układu chłonnego należące do rzadkości. Wśród nowotworów niedrobnokomórkowych wyróżniamy typ płaskonabłonkowy, gruczołowy i wielkokomórkowy, które występują z podobną częstością. Płaskonabłonkowe utkanie raka spotykane jest u 35% pacjentów, gruczolakorak stanowi także 35% przypadków, a rak wielkokomórkowy dotyczy mniej niż 10% pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (Jassem 2017).

1.2.4. Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Rak płuca jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka płuca w 2016 roku wydano prawie 17 tys. zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy. Liczba ta jest zbliżona do

wartości z lat poprzednich, aczkolwiek większą liczbę zaświadczeń lekarskich odnotowano w roku 2015. Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane (ZUS 2017).

Tabela 14. Absencja chorobowa chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 (ZUS 2017).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	448 280	16 919
2015	464 696	17 540
2014	448 075	16 888
2013	438 578	16 714
2012	439 179	16 834

Choremu z rozpoznaniem ICD-10 C34 przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do samodzielnej egzystencji, całkowitej lub częściowej niezdolności do pracy. Orzeczenie wydawane jest przez lekarzy orzeczników ZUS i może mieć charakter pierwszorazowy jak i ponowny. W ubiegłym roku (2016) ogółem wydano 1 485 pierwszorazowych i 2 076 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest mniejsza w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2017).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2017).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
ogółem								
2016	1 485	1 017	364	104	2 076	1 535	450	91
2015	1 576	1 067	402	107	2 190	1 619	478	93
2014	1 548	1 054	416	78	2 207	1 632	488	87
2013	1 582	1 124	407	51	2 171	1 630	482	59
2012	1 505	979	348	78	brak	brak	brak	brak
2011	1 414	1 016	332	66	brak	brak	brak	brak
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2016	592	381	156	55	1 096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1 170	860	235	75

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2014	620	412	169	39	1 128	836	220	72
2013	581	406	148	27	1 088	817	224	47
2012	536	278	121	37	brak	brak	brak	brak
2011	508	366	115	26	brak	brak	brak	brak
całkowita niezdolność do pracy								
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
2013	962	694	244	24	832	630	190	12
2012	931	674	216	41	brak	brak	brak	brak
2011	879	629	211	40	brak	brak	brak	brak
częściowa niezdolność do pracy								
2016	47	34	12	1	226	165	61	–
2015	45	29	15	1	245	169	76	–
2014	33	19	14	–	258	190	67	1
2013	39	24	15	–	251	183	68	–
2012	38	27	11	–	brak	brak	brak	brak
2011	27	21	6	–	brak	brak	brak	brak

Chorzy z rozpoznaniem raka płuca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C34 przyznano sześciu osobom, w tym jednej kobiecie i czterem mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2015, gdzie rentę przyznano trzem osobom, w tym trzem kobietom.

Tabela 16. Liczba osób rehabilitowanych z powodu rozpoznania ICD-10 C34 (ZUS 2017).

rok	razem	mężczyźni	kobiety
2013	9	–	9
2012	0	0	0

rok	razem	mężczyźni	kobiety
2011	10	10	–
2010	0	0	0

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę D – choroby układu oddechowego, wśród których odnaleziono podgrupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej.

Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nowotworowych układu oddechowego i klatki piersiowej (D28) w latach 2009-2016 (NFZ 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2016	47 452	64 894	3857,25	32 291	124 554 459,8
2015	46 149	62 118	3885,77	30 734	119 425 255,2
2014	47 768	63 925	3908,89	30 770	120 276 545,3
2013	46 605	62 390	3905,87	30 114	117 621 369,2
2012	46 249	63 007	3920,44	31 625	123 983 915
2011	44 352	61 061	3857,07	32 369	124 849 498,8
2010	44 395	60 990	3851,63	37 487	144 386 053,8
2009	44 136	61 726	3799,53	35 161	133 595 274,3

1.2.5. Wpływ raka płuca na jakość życia

Choroba nowotworowa wpływa na jakość życia pacjenta na wielu płaszczyznach. Specyfika nowotworów płuc powoduje obniżenie funkcjonalności w obszarze zarówno fizycznym jak i emocjonalnym. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, pacjenci gorzej funkcjonują w zakresie społecznym i poznawczym oraz w rolach życiowych. Chorzy sytuują jakość swojego życia na poziomie średnim lub niskim, co głównie zależy od stopnia zaawansowania i zastosowanej metody leczenia (*Kropornicka 2014*).

Pacjenci z rozpoznaniem ICD-10 C33-34 doświadczają obniżenia sprawności fizycznej, często pojawia się u nich reakcja depresyjna i lękowa. Ze względu na uciążliwe objawy w postaci przewlekłego kaszlu i krwioplucia, pacjenci narażeni są na poczucie wstydu przed otoczeniem. Powyższe sytuacje mogą

doprowadzić chorego do powolnego odizolowania się od środowiska (*Kropornicka 2014*). Pacjenci często zgłaszają również objawy duszności, które występują podczas wysiłku, a stopniowo także w spoczynku, co dodatkowo upośledza ich funkcjonowanie (*Gajewska 2016*).

W przypadku nowotworów zaawansowanych, jakość życia pacjentów ulega obniżeniu ze względu na towarzyszące im dolegliwości bólowe wynikające z miejscowego wzrostu nowotworu w obrębie klatki piersiowej i rozsiewu do innych narządów np. układu kostnego. U znacznego odsetka chorych obserwuje się objawy postępującego wyniszczenia nowotworowego manifestującego się w postaci utraty masy ciała i apetytu. Osłabienie i zmęczenie zgłaszane przez chorych z rakiem płuca negatywnie wpływają na sferę psychiczną i duchową powodując zmniejszenie aktywności i pogorszenie ogólnej jakości życia. Badania przeprowadzone na grupie chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 wskazują, że większość pacjentów objętych leczeniem paliatywnym zgłaszało kłopoty z wykonywaniem czynności fizycznych, dlatego większość czasu spędzali w domu, a dodatkowo wymagali pomocy drugiej osoby w zakresie czynności życia codziennego jak mycie, jedzenie, ubieranie, korzystanie z toalety. Rozwój choroby zwykle skutkuje obniżeniem pozycji społecznej ze względu na konieczność rezygnacji z pracy zawodowej, co wiąże się ze zmniejszeniem dochodów chorych i pogorszeniem warunków życia (*Leppert 2010*).

Wg badań przeprowadzonych wśród 111 pacjentów leczonych z powodu raka płuca w szpitalu w Lublinie, aż 81% badanych skarżyła się na zaburzenia snu, szczególnie wśród kobiet. Wśród innych dolegliwości pacjenci zgłaszali także powikłania po leczeniu np. wypadanie włosów, co również odbijało się na jakości ich życia (*Gajewska 2016*).

1.2.6. Wytyczne praktyki klinicznej

1.2.6.1. Leczenie raka płuca

Leczenie raka płuca zależy przede wszystkim od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania. W decyzjach terapeutycznych należy również uwzględnić charakterystykę molekularną oraz stan sprawności chorego. Kluczowe znaczenie przed rozpoczęciem terapii ma określenie czy jest to typ drobnokomórkowy czy też niedrobnokomórkowy raka płuca oraz ocena stopnia zaawansowania, które warunkują strategię leczenia (*Midthun 2016*).

Rak płuca, podobnie jak pozostałe nowotwory, może być leczony według następujących strategii:

- radykalnej, mającej w zamierzeniu wyleczyć chorego,
- paliatywnej (w tym objawowej), mającej na celu poprawę komfortu życia.

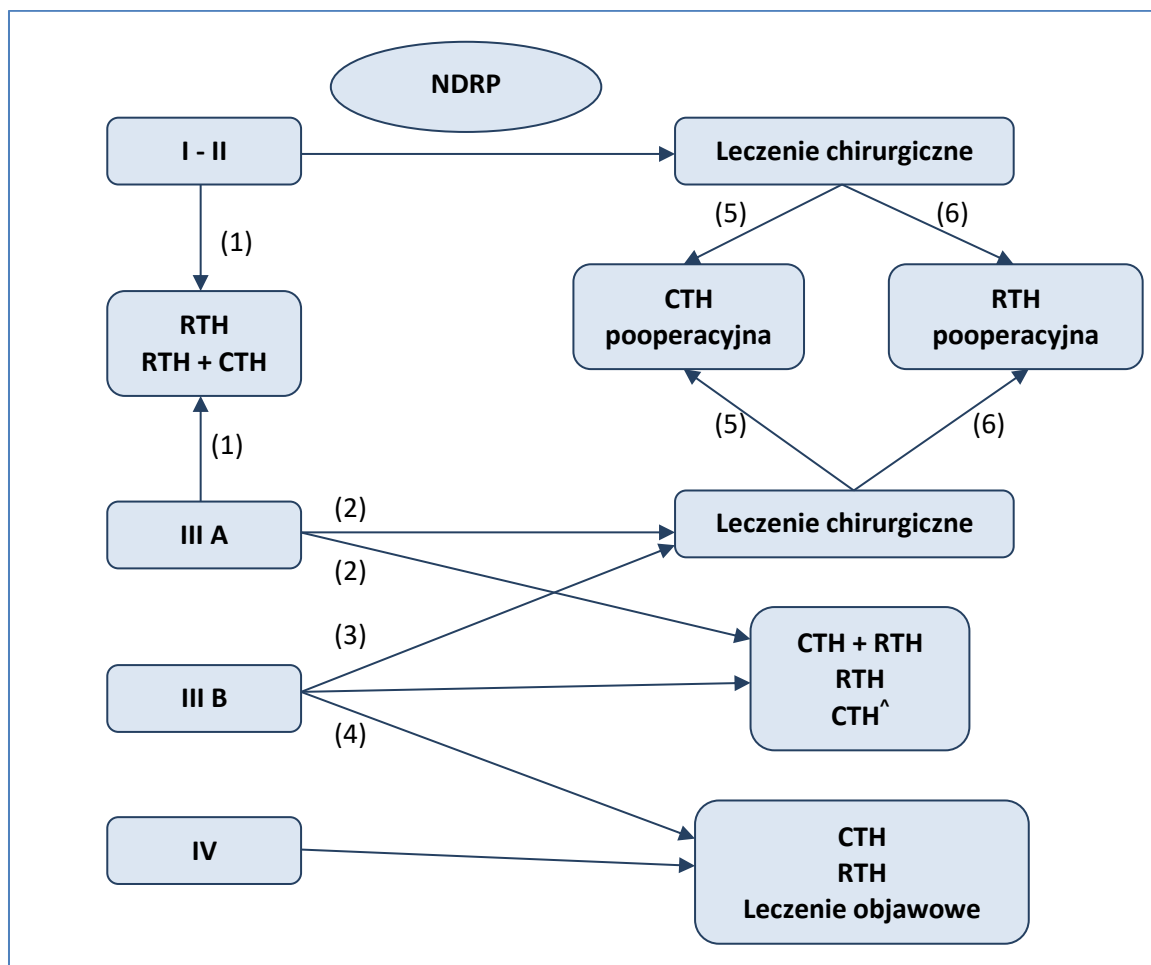
Wybór strategii leczenia opiera się głównie na stopniu zaawansowania nowotworu. Metody leczenia stosowane w terapii raka płuca to zabieg operacyjny, leczenie systemowe (chemioterapia oraz leczenie ukierunkowane molekularnie) i radioterapia (*PUO 2014*).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii całość ścieżki terapeutycznej pacjenta z rozpoznaniem **niedrobnokomórkowego raka płuca** powinna zostać zaplanowana w ramach zespołu wielospecjalistycznego przed rozpoczęciem leczenia. Należy ocenić stopień zaawansowania choroby, w tym jej operacyjność, stan ogólny chorego oraz zbilansować potencjalne zyski terapeutyczne w zestawieniu z obciążeniami wynikającymi z planowanej metody postępowania (*PUO 2014*).

Leczenie radykalne w przypadku NDRP możliwe jest w stadiach zaawansowania klinicznego I-IIIa. Część chorych, u których zdiagnozowano NDRP **w stadium IIIB**, kwalifikuje się do leczenia radykalnego, w przypadku pozostałych możliwe jest jedynie postępowanie paliatywne (chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe). Podobnie w przypadku choroby **w stadium rozsiewu (IV)** możliwa jest jedynie terapia z intencją paliatywną (*PUO 2014*).

Algorytm postępowania terapeutycznego w NDRP zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii przedstawiono na kolejnej stronie, na schemacie (*PUO 2014*).

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w NDRP, na podst. PUO 2014.



- ^ tylko w odniesieniu do chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do RTH lub CTH;
- (1) przeciwwskazania ogólne lub brak zgody na chirurgiczne leczenie;
 - (2) pierwotna resekcja niemożliwa (możliwość zastosowania wstępnej CTH);
 - (3) wybrane przypadki T4N0, T4N1;
 - (4) T4N2M0;
 - (5) II-III A;
 - (6) niedoszczętność resekcji lub niewiarygodna ocena cechy pN2.

Leczenie radykalne niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania polega na odpowiednim skojarzeniu ze sobą wszystkich wymienionych powyżej metod terapeutycznych (operacja, radioterapia, chemioterapia) (PUO 2014). Leczenie operacyjne możliwe jest we wczesnych etapach choroby. Resekcja guza jest postępowaniem z wyboru o ile można ją przeprowadzić. Metodą głównie stosowaną jest lobektomia, o wiele rzadziej pneumektomia. W każdym z przypadków należy usunąć również węzły wędkowe i śródpiersia. W przypadku zmian nieoperacyjnych, gdy zabieg jest przeciwwskazany medycznie lub chory nie wyraża zgody na jego przeprowadzenie, podstawowym postępowaniem jest radioterapia konformalna / stereotaktyczna (ograniczona do wczesnych stadiów zaawansowania oraz możliwości technicznych wykonania). W części przypadków można przeprowadzić chemioradioterapię, która jest metodą skuteczniejszą, lecz niosącą ze sobą znaczne ryzyko powikłań. Możliwym postępowaniem jest również indukcyjna CTH, mająca na celu zmniejszenie doszczędności zabiegu lub w przypadku zaawansowania IIIA N2 (uzyskanie odpowiedzi węzłowej) z następową

resekcją guza. Optymalne schematy postępowania są ciągle w trakcie badania. Należy również wspomnieć, że chemioradioterapia indukcyjna wciąż pozostaje leczeniem eksperymentalnym. Uzupełnienie leczenia chirurgicznego może stanowić chemioterapia pooperacyjna – wskazana w stopniach zaawansowania II i IIIA (we wczesnych stadiach pogarsza wyniki leczenia lub ma nieokreślone znaczenie), o ile stan sprawności chorego jest bardzo dobry lub dobry, uzyskano pełną rekonwalescencję pozabiegową oraz przy braku przeciwwskazań do jej stosowania. W przypadku wskazań do chemioradioterapii uzupełniającej (stopień zaawansowania oraz dodatni margines operacyjny) należy przede wszystkim rozważyć sekwencyjne skojarzenie obu metod.

Samodzielne leczenie systemowe dedykowane jest przede wszystkim dla chorych na nowotwór w IV stopniu zaawansowania – ma ono charakter paliatywny. W jego skład wchodzi zarówno chemioterapia, jak i leczenie ukierunkowane molekularnie. Szczególnie istotne w wyborze strategii postępowania ma badanie molekularne (określenie mutacji w genach *EGFR* i *ALK*), warunkujące możliwość stosowania leków ukierunkowanych molekularnie. W przypadku braku oznaczenia wspomnianych mutacji należy ponownie wykonać biopsję guza.

I linia leczenia paliatywnego NDRP

Najważniejszą rolę w wyborze terapii systemowej NDRP o charakterze paliatywnym ma obecność mutacji *EGFR* i *ALK*, o ile nowotwór ma charakter gruczołowy (*PUO 2014*).

Postępowaniem z wyboru przy braku mutacji w genach *EGFR* i *ALK* (dla raka gruczołowego) oraz w innych nie-gruczołowych NDRP jest chemioterapia paliatywna. Kryteria kwalifikujące do tego sposobu terapii to:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego);
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;
- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria RECIST 1.1.

Zalecane schematy chemioterapii paliatywnej (I linia leczenia):

- cisplatyna (75-100 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.);
- cisplatyna (75-100 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z winorelbiną (25-30 mg/m² – dzień 1. i 8.);
- cisplatyna (75-100 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z gemcytabiną (1000-1250 mg/m² – dzień 1. i 8.);
- cisplatyna (75-100 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z docetakselem (75 mg/m² – dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m² – dzień 1.);
- cisplatyna (75 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z pemetreksedem (500 mg/m² – dzień 1.).

Przy obecności przeciwwskazań do stosowania cisplatyny, u części chorych można rozważyć zastąpienie jej karboplatiną (AUC 6 – dzień 1.), jednak schematy takie mają mniejszą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem cisplatyny, a część leków nie ma rejestracji w tym wskazaniu (gemcytabina, pemetreksed) w skojarzeniu z karboplatiną.

Schematy jednolekowe możliwe są do zastosowania jedynie w grupie chorych z bezwzględными przeciwwskazaniami do stosowania pochodnych platyny. Zalecany czas trwania CTH to 3-4 cykle (konieczna ocena odpowiedzi po 2 cyklach). W przypadku utrzymującej się lub trwającej odpowiedzi można rozważyć 2 kolejne cykle (maksymalna liczba cykli to 6). Wskazano również, że podtrzymująca lub konsolidacyjna chemioterapia po uzyskaniu odpowiedzi w leczeniu wstępnym może wydłużać czas przeżycia o 1-3 miesiące, jednak brak jest konkretnych zaleceń co do doboru chorych w takim postępowaniu. U pacjentów w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg skali Zubroda-WHO), bez przetrwałej toksyczności chemioterapii i z rozpoznaniem histologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu.

Obecność mutacji w genach *EGFR* oraz *ALK* w przypadku gruczolaka warunkuje możliwość zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie. Leki z tej grupy stosowane są jako element leczenia podtrzymującego / konsolidacyjnego lub jako leczenie I rzutu.

Wytyczne wskazują, że w grupie chorych na gruczolaka, z występującą mutacją *EGFR* stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych *EGFR* jest skuteczniejsze niż chemioterapia (wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji, lepsza tolerancja). Inhibitory kinaz tyrozynowych *EGFR* stanowią I linię leczenia w tej grupie chorych. Do tej grupy leków należą: gefitynib (250 mg/dobę), erlotynib (150 mg/dobę) i afatynib (40 mg/dobę).

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych *EGFR* powinno być prowadzone do wystąpienia progresji lub działań niepożądanych, uniemożliwiających dalszą terapię. Jeśli progresja dotyczy jednej zmiany, a jednocześnie odpowiedź utrzymuje się w pozostałych, można kontynuować terapię inhibitorami kinaz tyrozynowych *EGFR* o ile możliwe jest skuteczne leczenie miejscowe progresującej zmiany (chirurgia / radioterapia).

W grupie pacjentów z rearanżacją w genie *ALK* postępowaniem z wyboru jest kryzotynib, jednak wytyczne wskazują, że jest on w Polsce trudno dostępny. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii trwają obecnie badania nad leczeniem inhibitorami *ALK* w tej grupie chorych (alektynib oraz cerytynib). Kryzotynib wykazuje również znaczną aktywność w przypadku występowania rearanżacji genu *ROS1*.

Zarówno w przypadku drobnokomórkowego jak i niedrobnokomórkowego raka płuc można zastosować radioterapię paliatywną (o charakterze objawowym) lub inne metody leczenia wspomagającego (PUO 2014).

Wnioskowana terapia atezolizumabem adresowana jest do chorych, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 1 linię chemioterapii paliatywnej jak i również dla pacjentów poddanych leczeniu radykalnemu zawierającemu chemioterapię, u których wystąpiła wznowa w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia terapii radykalnej. Zgodnie z proponowanym programem lekowym atezolizumab ma stanowić 2. i dalsze linie leczenia paliatywnego. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono metody leczenia zalecane w II i kolejnych liniach paliatywnego leczenia zaawansowanego NDRP według aktualnych wytycznych klinicznych – polskich i międzynarodowych/zagranicznych.

1.2.6.2. Wytyczne kliniczne dotyczące terapii paliatywnej II i dalszych linii niedrobnokomórkowego raka płuca

1.2.6.2.1. Wytyczne krajowe

- Rozważenie II linii leczenia jest wskazane w grupie chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu paliatywnym, pod warunkiem uzyskania na wcześniejszym etapie terapii co najmniej 3-miesięcznej odpowiedzi, o ile umożliwia je stan ogólny chorego. Lekami stosowanymi w tym wypadku są: docetaksel, pemetreksed, erlotynib, kryzotynib. Inne leki cytostatyczne (poza wymienionym docetaksem oraz pemetreksedem) nie są zalecane (brak dowodów klinicznych ich skuteczności). Wytyczne wskazują następujące schematy w poszczególnych grupach chorych:
 - pemetreksed – histologia inna niż płaskonabłonkowa,
 - inhibitory kinaz tyrozynowych *EGFR* – gruczolakoraki z mutacją w genie *EGFR*,

- kryzotynib (500 mg/dobę) – przy rearanżacji w genie *ALK*,
- czas trwania II linii leczenia warunkowany jest uzyskaną odpowiedzią oraz tolerancją leczenia.
- W leczeniu III linii można zastosować erlotynib lub gefitynib, o ile nie były stosowane w poprzednich rzutach terapii.
- Leczenie podtrzymujące (stabilizacja choroby po wstępnej chemioterapii) w grupie chorych z mutacją *EGFR* powinno być oparte o erlotynib (150 mg/dobę), o ile umożliwia je stan ogólny chorych (stan sprawności oraz toksyczność uprzedniego leczenia).
- Wytyczne omawiają również próby stosowania innych leków o podłożu molekularnym w przerzutowym raku płuca:
 - bewacyzumab (monoklonalne przeciwciało anti-VEGF) w skojarzeniu z chemioterapią znamienne poprawia wyniki leczenia (odpowiedzi obiektywne, czas przeżycia wolnego od progresji, jak również w niektórych przypadkach czasu przeżycia całkowitego), jednak pomimo znacznej selekcji chorych (badania nad nowotworami niepłaskonabłonkowymi, z wyłączeniem pacjentów z krwiopluciem, zaburzeniami krzepliwości, terapią przeciwkrzepliwą, przerzutami w mózgowiu, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym) profil bezpieczeństwa pozostaje gorszy – w związku z czym eksperci nie zalecają takiego postępowania w praktyce klinicznej.
- Zmiany przerzutowe w kościach mogą być leczone kwasem zoledronowym lub denosumabem (badania kliniczne potwierdzają takie postępowanie – wydłużony jest czas do powstania powikłań kostnych) (*PUO 2014*).

1.2.6.2.2. Wytyczne zagraniczne

W celu odnalezienia wytycznych zagranicznych chemioterapii paliatywnej II i dalszych linii leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu leczenia I linii przeszukano strony internetowe następujących towarzystw naukowych z dziedziny onkologii:

- **ECO** – *European Cancer Observatory*;
- *Organization of European Cancer Institutes*;
- **EORTC** – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*;
- *International Agency for Research on Cancer*;
- **ENCR** – *European Network of Cancer Registers*;
- **ASCO** – *American Society of Clinical Oncology*;
- **NCI** – *National Cancer Institute*;
- **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*;

- *Radiation Therapy Oncology Group;*
- *ESMO – European Society for Medical Oncology.*

Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 11 stycznia 2018 roku

1.2.6.2.2.1. Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network*

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN (*NCCN 2017*) wydanymi w sierpniu 2017, w przypadku pacjentów z mutacją genu *EGFR*, u których wystąpiła progresja zalecane są następujące schematy leczenia systemowego:

- ozymertynib (kategoria I) w przypadku potwierdzenia mutacji T790M+,
- kontynuacja terapii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem,
- w przypadku braku mutacji T790M+ wskazane są schematy leczenia systemowego odnoszące się do gruczolakoraków, raków płaskonabłonkowych lub guzów wykazujących >50% ekspresję PD-L1 (szczegółowo omówione w dalszej części rozdziału) lub afatynib w skojarzeniu z cetuksymabem.

Kolejną grupą wyszczególnioną w analizowanych wytycznych są pacjenci z rearanżacją w genie *ALK*. W przypadku niepowodzenia terapii I linii wskazane są:

- kontynuacja leczenia alektynibem, kryzotynibem lub cerytynibem;
- wprowadzenie do leczenia alektynibu lub kryzotynibu lub brigatynibu; kryzotynib oraz brigatynib dedykowany jest chorym z mutacją *ALK*, u których wystąpiła progresja po leczeniu cerytynibem;
- schematy leczenia systemowego odnoszące się do gruczolakoraków, raków płaskonabłonkowych (szczegółowo omówione w dalszej części rozdziału);
 - jest to również postępowanie zalecane (dodatkowo można zastosować schematy odnoszące się do guzów wykazujących >50% ekspresję PD-L1) w przypadku progresji po zastosowaniu leków molekularnych wymienionych w pierwszych dwóch podpunktach.

W przypadku mutacji w genie *ROS* po niepowodzeniu I linii terapii można zastosować schematy leczenia systemowego odnoszące się do gruczolakoraków, raków płaskonabłonkowych lub guzów wykazujących >50% ekspresję PD-L1 (szczegółowo omówione w dalszej części rozdziału).

W grupie chorych z mutacją BRAF V600E, u których wystąpiła progresja po I linii leczenia można zastosować:

- dabrafenib w skojarzeniu z tramatenibem, jeśli pierwszą linią leczenia była chemioterapii;
- schematy leczenia systemowego odnoszące się do gruczolakoraków, raków płaskonabłonkowych, przy progresji podczas leczenia dabrafenib + trametynib.

Wytyczne NCCN odnoszą się również do pacjentów chorych na gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego oraz podtypu NOS (z ang. *not otherwise specified*; NDRP nie wykazujące cech różnicowania gruczolowego) bez względu na wyżej wymienione mutacje genetyczne. W przypadku progresji po I linii terapii systemowej zalecanymi schematami postępowania są:

- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (postępowanie preferowane):
 - niwolumab (jeśli wcześniej nie podawano pembrolizumabu; kategoria I),
 - pembrolizumab (jeśli nie był wcześniej stosowany; kategoria I); dopuszczony do stosowania w przypadku guzów wykazujących ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$,
 - **atezolizumab (jeśli wcześniej nie podawano pembrolizumabu; kategoria I)**;
- docetaksel;
- pemetreksed;
- gemcytabina;
- ramucyrumab + docetaksel.

W przypadku progresji po II linii leczenia w tej grupie chorych zaleca się schematy wymienione jako 2. linia leczenia, o ile nie były one wcześniej podane. Przy czym stosowanie chemioterapii paliatywnej posiada kategorię zaleceń 2b, w przeciwieństwie do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

W przypadku raka płaskonabłonkowego 2. linią leczenia systemowego wskazaną w wytycznych są:

- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (postępowanie preferowane):
 - niwolumab (jeśli wcześniej nie podawano pembrolizumabu; kategoria I),
 - pembrolizumab (jeśli nie był wcześniej stosowany; kategoria I); dopuszczony do stosowania w przypadku guzów wykazujących ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$,
 - **atezolizumab (jeśli wcześniej nie podawano pembrolizumabu; kategoria I)**;
- docetaksel,
- gemcytabina,
- ramucyrumab + docetaksel.

W przypadku progresji po II linii leczenia w tej grupie chorych zaleca się schematy wymienione jako II linia leczenia, o ile nie były one wcześniej podane. Przy czym stosowanie chemioterapii paliatywnej posiada kategorię zaleceń 2b, w przeciwieństwie do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

Analizowane wytyczne wskazują, że zastosowanie dalszych linii leczenia paliatywnego chorych na NDRP jest możliwe do zastosowanie przy dobrej kondycji ogólnej pacjenta (skali sprawności 0-1). Ponadto zauważono, że kryteria RECIST mogą okazać się niewystarczające w przypadku terapii immunologicznych. Użytecznym narzędziem są kryteria zmodyfikowane (imRECIST).

Aktualne kryteria RECIST oceniają odpowiedź na leczenie na podstawie wykonanego badania obrazowego, analizując dwa rodzaje zmian: zmiany mierzalne (tzw. zmiany docelowe, ang. *target lesions*) oraz zmiany niemierzalne (tzw. zmiany nie docelowe, ang. *non-target lesions*) (Płużańska 2014).

Zmiany mierzalne

Aby uznać zmianę za mierzalną, najdłuższy jej wymiar oceniony na podstawie tomografii komputerowej musi przekraczać 10 mm. Węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej i ich wymiar musi przekraczać 15 mm. W celu monitorowania, do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narzędziu). Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako: całkowitą odpowiedź (CR, z ang. *complete response*), częściową (PR, z ang. *partial response*), stabilizację choroby (SD, z ang. *stable disease*) lub progresję choroby (PD, z ang. *progressive disease*) (Płużańska 2014).

Zmiany niemierzalne

Ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm stanowią zmiany niemierzalne. W przypadku zmian niemierzalnych nie stosuje się dokładnych wymiarów ogniska, a jej status określa się w kolejnych badaniach jako zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. Odpowiedź zmian niemierzalnych podaje się jako: całkowitą odpowiedź, progresję choroby lub odpowiedź niekwalifikującą się do wymienionych kategorii określaną jako „nie-PD i nie-CR” (Płużańska 2014).

Ogólna ocena odpowiedzi

W celu oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*) można dokonać analizy przyjętych zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz pojawienia się nowych ognisk (Płuzańska 2014).

Tabela 18. Ogólna odpowiedź na leczenie (Płuzańska 2014).

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Odpowiedź ogólna
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	każda odpowiedź	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
każda odpowiedź	każda odpowiedź	tak	PD

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych stanowią preferowane schematy dalszych linii leczenia pacjentów chorych na NDRP. Eksperti podkreślili, że w przypadku choroby przerzutowej ta grupa leków charakteryzuje się lepszymi wskaźnikami przeżycia, dłuższym czasem trwania odpowiedzi oraz mniejszą toksycnością niż chemioterapia. Zalecenie to opiera się wynikach randomizowanych badań II/III fazy.

Atezolizumab w aktualnej wersji wytycznych został zakwalifikowany jako terapia bardzo skuteczna (NCCN 2017).

1.2.6.2.2.2. Wytyczne *European Society for Medical Oncology*

Wytyczne ESMO opublikowane w 2016 roku, zaktualizowane rok później (2017) ze względu na nowe doniesienia z badań klinicznych.

Podobnie jak NCCN analizowane wytyczne wyróżniają szereg grup chorych, w zależności od wyniku badań molekularnych oraz typu histologicznego NDRP.

W przypadku braku mutacji w genach *EGFR* oraz *ALK* jako II linia leczenia paliatywnego wymieniono:

- pemetreksed (kategoria Ib); możliwy do zastosowania jedynie w rakach niepłaskonabłonkowych,

- docetaksel (kategoria Ib),
- niwolumab – rekomendowany w przypadku raków płaskonabłonkowych (kategoria Ia) oraz niepłaskonabłonkowych (kategoria Ib); wskazano na korzyść zdrowotną niwolumabu w porównaniu z docetakselem (lepsze wyniki leczenia przy dodatniej ekspresji PD-L1; podobna skuteczność przy braku ekspresji PD-L1 przy lepszym profilu bezpieczeństwa [kategoria IIb]),
- nintedanib w skojarzeniu z docetakselem – opcja terapeutyczna gruczolakoraków, zwłaszcza przy progresji w okresie krótszym niż 9 miesięcy po I linii leczenia [kategoria IIb],
- ramucyrumab w skojarzeniu z docetakselem (kategoria Ib),
- pembrolizumab – w grupie pacjentów leczonych pochodnymi platyny w I linii, przy dodatniej ekspresji PD-L1 (kategoria Ia),
- erlotynib – potencjalna opcja dla pacjentów o nieznanym statusie *EGFR*, WT *EGFR* oraz nie będących w stanie ogólnym umożliwiającym podanie chemioterapii (kategoria IIc),
- afatynib – potencjalna opcja leczenia raków płaskonabłonkowych w przypadku nieznanego statusu *EGFR*, WT *EGFR* przy dobrym stanie ogólnym (PS 0-1), którzy nie mogą otrzymać chemioterapii (kategoria IIc).

W przypadku potwierdzenia mutacji *EGFR* oraz *ALK* leczenie, po niepowodzeniu I linii, opiera się na stosowaniu leków molekularnych, a dopiero po ich nieskuteczności należy zastosować chemioterapię (ESMO 2016).

Wytyczne wskazują na inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych jako obiecującą opcję leczenia przerzutowego NDRP (ESMO 2016).

1.2.6.2.2.3. Wytyczne American Society of Clinical Oncology

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *American Society of Clinical Oncology* schematami II linii leczenia NDRP w stadium IV są:

- brak obecności mutacji w genach *EGFR*, *ALK* oraz *ROS1* oraz w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1):
 - w przypadku ekspresji PD-L1 (TPS \geq 1%), braku przeciwwskazań do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych oraz nieprzyjmowaniu terapii immunologicznej uprzednio – niwolumab, pembrolizumab lub **atezolizumab** stanowią preferowaną terapię (wysoki poziom dowodów, silna rekomendacja);
 - w przypadku brak ekspresji PD-L1 (TPS < 1%) oraz braku przeciwwskazań – niwolumab, **atezolizumab** lub schematy wielolekowe chemioterapii stanowią preferowaną terapię (wysoki poziom dowodów, silna rekomendacja);

- u pacjentów, którzy otrzymali leczenie inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych w I linii leczenia zaleca się chemioterapię opartą na pochodnych platyny (wysoki poziom dowodów, silna rekomendacja), inne schematy są zalecane (nie oparte o pochodne platyny) jednak stanowi to nieformalny konsensus (niski poziom dowodów, silna rekomendacja);
- w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów immunologicznych punktów końcowych rekomendowana jest chemioterapia oparta o docetaksel (pośredni poziom dowodów, umiarkowana rekomendacja);
- w przypadku raków niepłaskonabłonkowych rekomendowana jest również chemioterapia oparta na pemetreksedzie (o ile nie był stosowany wcześniej) (pośredni poziom dowodów, umiarkowana rekomendacja);
- obecność mutacji w genie *EGFR*:
 - w przypadku progresji podczas terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* oraz obecności mutacji T790M rekomendowany jest ozymertynib (wysoki poziom dowodów, silna rekomendacja);
 - w przypadku progresji podczas terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* oraz braku mutacji T790M rekomendowane są schematy oparte na pochodnych platyny (niski poziom dowodów, silna rekomendacja);
 - możliwe jest kontynuowanie terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* o ile obserwowano odpowiedź we wczesnym etapie leczenia, progresja jest izolowana oraz możliwe jest leczeniem miejscowe progresującej zmiany (nieformalny konsensus, niewystarczający poziom dowodów, słaba rekomendacja);
- zgodnie z analizowanymi wytycznymi dopuszczalnymi schematami II linii leczenia są docetaksel i pemetreksed (ASCO 2017).

1.3. Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach oparto na projekcie programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*. Wnioskowaną populację stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB nie kwalifikującym się do leczenia radykalnego lub stadium IV, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną linię chemioterapii paliatywnej lub zostali poddani leczeniu radykalnemu z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego. Pełne zapisy wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku: 3.3. *Wnioskowany program lekowy*.

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi atezolizumab wskazany jest do stosowania w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu chemioterapią. W przypadku chorych z mutacją *EGFR* lub *ALK* wskazana jest terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie przed terapią atezolizumabem (*ChPL Tecentriq 2017*). Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Tecentriq®, tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu spełniają jednocześnie kryteria rejestracyjne. Jedyną istotną różnicą pomiędzy wskazaniem określonym w ChPL a kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu jest wykluczenie z udziału w programie pacjentów z obecnością zaburzeń molekularnych kwalifikujących do terapii ukierunkowanych molekularnie (obecnie w Polsce są to określone mutacje w genie *EGFR* i/lub *ALK*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.5. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Atezolizumab jest przedstawicielem nowej grupy leków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *checkpoints inhibitors*). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1, z ang. *programmed death-ligand 1*). PD-1 ulega ekspresji na limfocytach T i reguluje aktywację limfocytów T w tkankach obwodowych. Ligandy PD-L1 ulegają ekspresji na komórkach efektorowych układu immunologicznego, komórkach prezentujących antygen oraz na komórkach guza. Aktywacja PD-1 poprzez połączenie ligandu jest odpowiedzialna za liczne efekty wewnątrzkomórkowe. Szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej związanej z nowotworzeniem. W związku z tym leki działające poprzez jego blokowanie stanowią obiecującą perspektywę leczenia onkologicznego. Próby ich zastosowania w różnych typach nowotworów przynoszą obiecujące wyniki, które zostały odzwierciedlone w postaci rekomendacji paneli eksperckich (*NCCN 2017, ESMO 2016*).

Wspomniany szlak sygnałowy (PD-1/PD-L1) związany jest z aktywnością limfocytów T. Posiadają one na swojej powierzchni receptory, których zadaniem, po ich aktywacji, jest hamowanie reakcji immunologicznej (PD-1). Komórki nowotworowe wykazują zaś obecność swoistych ligandów (PD-L1, PD-L2), przez co pozbawiają limfocyty funkcji efektorowych (proces wykształcenia tolerancji immunologicznej wobec rozwijającego się nowotworu). Prowadzi to wykształcenia wokół guza sprzyjającego mikrośrodowiska. Ekspresja PD-L1 obserwowana jest w wielu nowotworach złośliwych, w tym w niedrobnokomórkowym raku płuca (*Swatler 2016*).

Lekami z grupy inhibitorów immunologicznych punktów końcowych są atezolizumab, niwolumab oraz pembrolizumab. Różnią się one jednak punktem uchwytu swojego działania. Atezolizumab hamuje ligand PD-L1, pozostałe z wymienionych leków działają poprzez blokadę receptorową (PD-1). Ze względu na złożoność tego szlaku sygnalizacyjnego, jego blokada na poziomie receptora obecnego na komórkach układu immunologicznego może powodować preferencje dodatkowych dróg sygnałowych, skutkującą zmniejszeniem skuteczności terapii. Blokada ligandu niesie ze sobą podobny skutek, w odniesieniu do interakcji PD-1/PD-L1. Dodatkowym jednak efektem jest wpływ na inne szlaki tolerancji immunologicznej (wykazano, że PD-L1 wiąże się również z receptorami PD-1 i B7.1, które również odpowiadają za immunosupresję nowotworową). Powoduje to dodatkową aktywację układu immunologicznego (*Ji 2015*).

W ramach wnioskowanej terapii II i kolejnych linii zaawansowanego NDRP atezolizumab będzie stosowany w monoterapii pod postacią infuzji dożylniej, w dawce 1200 mg. Obecnie w Unii Europejskiej

produkt leczniczy Tecentriq® jest dopuszczony do obrotu w leczeniu raka pęcherza moczowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. W obu przypadkach wskazany jest do stosowania w stadium zaawansowanym nowotworu (w tym chorobie przerzutowej).

1.5.1. Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq®

Poniższy opis produktu leczniczego opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Tecentriq® z dnia 29 września 2017 (*ChPL Tecentriq 2017*).

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq®.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/17/1220/001
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Brak danych
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29 września 2017
	Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	Nie przydzielony	
Dostępne preparaty	Tecentriq® 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.	
Mechanizm działania	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.	

Wskazania

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną. Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq® powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dla ułatwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem.

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT $>5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylną podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja).

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby wyłączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 9 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmio-

towych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu.

Neuropatia o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu.

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/myasthenia gravis lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub ekwiwalentną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z infuzją obserwowano w badaniach klinicznych z atezolizumabem. Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwhistaminowymi i lekami przeciwgorączkowym i lekami przeciwhistaminowymi.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu byli wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 byli wykluczeni (z wyjątkiem Kohorty 1 badania GO29293 [IMvigor210], do której włączono pacjentów z rakiem urotelialnym niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną i w której dopuszczano wyjściowy stan sprawności ≥ 2). Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byłiby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po dostosowanej do każdego pacjenta dokładnej ocenie potencjalnego stosunku korzyści do ryzyka.

Dawkowanie i sposób podawania

Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta

Wszystkie osoby przepisujące produkt leczniczy Tecentriq® muszą zapoznać się z Informacją dla Lekarza i Wytycznymi Dotyczącymi Postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq®. Pacjent otrzyma Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® wynosi 1200 mg, podawana dożylnie co trzy tygodnie.

Czas trwania leczenia

Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq® do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq®, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe; zaleca się nie czekać do czasu podawania kolejnej zaplanowanej dawki. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować 3-tygodniowe odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq® nie jest zalecane.

Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w związku z wystąpieniem poszczególnych działań niepożądanych podane są w tabeli poniżej.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacje leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
Zapalenie wątroby	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Stopień 2: (AIAT lub AspAT >3 do 5 × górna granica normy [GGN] lub stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 × GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
Zapalenie jelita grubego	Stopień 3 lub 4: (AIAT lub AspAT >5 × GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >3 × GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Niedoczynność tarczycy: Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH. Nadczynność tarczycy: Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy

Niewydolność nadnerczy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Cukrzyca typu I	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 μmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Wysypka	Stopień 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić po ustąpieniu wysypki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zespół miastyczny/myasthenia gravis, zespół Guillain-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 × GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Uwaga: stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych *National Cancer Institute 4.0*

Należy trwale przerwać leczenie produktem Tecentriq®:

- w przypadku toksyczności stopnia 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą;
- w przypadku każdego powtarzającego się zdarzenia o stopniu ciężkości ≥3;
- jeśli toksyczność związana z leczeniem nie zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w ciągu 12 tygodni od daty wystąpienia danego działania niepożądanego;
- jeśli konieczne jest podawanie kortykosteroidu w dawce >10 mg prednizonu lub ekwiwalentnej dawki innego steroidu na dobę z powodu działania toksycznego związanego z leczeniem, dłużej niż przez 12 tygodni od daty wystąpienia danego działania niepożądanego

go.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq® u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq® nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Stan sprawności w skali ECOG ≥ 2

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP i w leczeniu drugiej linii UC.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq® musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

1.5.2. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® nie jest finansowany w Polsce, w żadnym wskazaniu (MZ 21/12/2017).

1.6. Rekomendacje agencji HTA

1.6.1. Rekomendacje AOTMIT

Terapia atezolizumabem nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMIT (w jakimkolwiek wskazaniu).

1.6.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania atezolizumabu w leczeniu II lub kolejnych linii chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Scottish Health Technologies Group (SHTG)*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*

Wyniki wyszukiwania zestawiono poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla Tecentriq®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Szkocja	SMC	Brak	-	-	-	-
Szkocja	SHTG	Brak	-	-	-	-
Walia	AWMSG	2017	-	-	-	Wniosek dotyczący oceny atezolizumabu w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii nie został zaakceptowany ze względu na ocenę NICE (AWMSG 2017)

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Anglia i Walia	NICE	2017	-	-	-	W trakcie oceny (NICE 2017)
Niemcy	IQWiG	2017	-	-	-	W trakcie oceny, szacowana data opinii: marzec 2018 (IQWiG 2017)-
Francja	HAS	2017	-	-	-	Ocena w toku (HAS 2017), data rozpoczęcia oceny: 13.09.2017
Kanada	CADTH	2017	-	-	-	Trwa ocena produktu leczniczego Tecentriq®, nie podano szacowanej daty publikacji wytycznych (CADTH 2017)
Australia	PBAC	Brak	-	-	-	bd.
Nowa Zelandia	PTAC	2017	-	-	-	Produkt leczniczy w trakcie oceny od maja 2017 r. (PTAC 2017)
Irlandia	NCPE	2017	-	-	-	W trakcie oceny (NCPE 2017)

Data ostatniego wyszukiwania: 11 stycznia 2018 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej. Na portalach internetowych agencji NICE, HAS, CADTH, NCPE i PTAC odnaleziono informacje o trwającej ocenie.

Brytyjska agencja NICE opublikowała dokument do konsultacji (*Appraisal Consultation Document*), zawierający wstępne rekomendacje dotyczące finansowania atezolizumabu w analizowanym wskazaniu (NICE 2017). Komitet oceniający zwrócił uwagę na wydłużenie przeżycia całkowitego wśród pacjentów poddanych terapii atezolizumabem w porównaniu z monoterapią docetaksem, jednak wstępna rekomendacja jest negatywna, przede wszystkim z uwagi na niespełnione kryterium efektywności kosztów oraz ograniczenia porównania pośredniego z terapią nintedanib + docetaxel (leczenie nier refundowane w Polsce). W dokumencie zaznaczono, że leczenie atezolizumabem, w porównaniu do docetakselu, spełniło kryteria terapii wydłużającej przeżycie w terminalnej fazie choroby (*a life-extending treatment at the end of life*), co uprawnia do złagodzenia kryteriów efektywności kosztów (NICE 2017). 11 października 2017 r. pojawił się kolejny dokument przeznaczony do konsultacji. Eksperti ponownie wydali wstępną negatywną rekomendację dotyczącą stosowania atezolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów po wcześniejszej chemioterapii (oraz po leczeniu celowanym w przypadku obecności mutacji receptora EGFR lub ALK). Swoją decyzję oparto o wyniki badań klinicznych, które wykazały, że pacjenci otrzymujący atezolizumab żyją dłużej w porównaniu z chorymi otrzymującymi docetaxel, jednak brak wyni-

ków porównujących bezpośrednio atezolizumab ze skojarzoną terapią nintedanibu z docetakselem lub pembrolizumabem. Ze zrozumiałych względów, analizy pośrednie wykazujące korzyść atezolizumabu w porównaniu z powyższymi terapiami są obciążone większą niepewnością. Jak wspomniano wyżej, porównanie atezolizumabu z monoterapią docetakselem spełnia kryteria NICE dotyczące leczenia wydłużającego życie, lecz jednocześnie porównanie atezolizumabu ze skojarzoną terapią nintedanibu z docetakselem nie spełnia powyższych kryteriów ze względu na brak wydłużenia życia powyżej 3 miesięcy. Najbardziej wiarygodne szacowania efektywności kosztowej dla atezolizumabu w porównaniu ze skojarzoną terapią nintedanibu z docetakselem są obecnie wyższe od akceptowalnych przez NICE. Oszacowania efektywności kosztowej atezolizumabu w porównaniu z docetakselem w monoterapii są wyższe od akceptowalnych dla terapii końca życia. Podsumowując, atezolizumab nie jest rekomendowany ze względu na wysoką efektywność kosztową w porównaniu z docetakselem w monoterapii i terapii skojarzonej nintedanibu z docetakselem (*NICE 2017a*). Należy zwrócić uwagę, że uwzględnione dokumenty nie stanowią właściwych rekomendacji, w momencie opracowywania niniejszego raportu nie została opublikowana ostateczna wersja zaleceń oraz nie podano szacowanej daty publikacji.

1.7. Komparatory

[Redacted content]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted Table Content]

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

Tabela 1	Opis	Leczenie	Wynik	Znaczenie	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted text block]

- [Redacted text]

[Redacted text block]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1.8. 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*). Tradycyjna ocena terapii onkologicznych uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS). Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić ocenę jakości życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Skuteczność terapii onkologicznych oceniana jest ilościowo poprzez poprawę przeżycia całkowitego oraz wydłużenie czasu do progresji. Minimalna istotna klinicznie korzyść terapeutyczna to zwiększenie mediany PFS oraz OS o 2 miesiące. Poprawa obu wskaźników stanowi wykładnik tradycyjnie ocenianej skuteczności leków onkologicznych (*Krzakowski 2015*). Przeżycie całkowite (OS) definiowane jest jako czas od punktu początkowego (rozpoznanie / rozpoczęcie leczenia) do wystąpienia punktu końcowego tj. zgonu pacjenta, niezależnie od jego przyczyny, zakończenia badania czy też utraty chorego z obserwacji (*Fendler 2011*). Bez wątplenia wskaźnik ten stanowi podstawowe narzędzie oceny terapii w badaniach klinicznych, bowiem jego wydłużenie warunkuje wyższą przeżywalność chorych.

Analiza przeżycia wolnego od progresji (PFS) stanowi ocenę czasu między pewnym punktem początkowym a stwierdzeniem progresji w badaniach obrazowych / badaniu fizykalnym (*Fendler 2011*). Posiada ona jednak pewne ograniczenia w przypadku terapii immunologicznych. Analizowaną interwencję stanowi atezolizumab, należący do grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Immunoterapie stanowią innowacyjne strategie terapeutyczne. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN ocena skuteczności terapii zmieniających odpowiedź immunologiczną odbiega od standardowej oceny cytostatyków (*NCCN 2017*). Podobnie wytyczne ESMO wskazują na konieczność zmiany spojrzenia na dotychczasową ocenę terapii przeciwnowotworowych, w związku z rozwojem grupy leków immunologicznych (*ESMO 2016*). Pierwszym ograniczeniem zastosowania PFS jako punktu końcowego w przypadku leczenia immunologicznego jest zjawisko pseudoprogresji, będące wzrostem guza w badaniach obrazowych na skutek leczenia nie wynikające z progresji choroby. Brak jest pewnych danych na temat częstości występowania tego zjawiska. Było ono stosunkowo często obserwowane podczas terapii przerzutowego czerniaka ipilimumabem (*Chiou 2015*). Istnieją również doniesienia o jego występowaniu podczas terapii przy użyciu *checkpoints inhibitors* (*Hodi 2016, Chiou 2015*). PFS nie jest czuły na korzyść zdrowotną maskowaną przez pseudoprogresję – bowiem w sytuacji jej wystąpienia stwierdza się progresję. Wytyczne NCCN wskazują iż zjawisko pseudoprogresji obserwowane jest w trakcie terapii inhibitorami PD-1 / PD-L1. Zaleca się zwiększenie częstości oceny odpowiedzi celem różnicowania rzeczywistej progresji z pseudoprogresją. W przypadku wątpliwości

należy rozważyć biopsję zmian (*NCCN 2017*). Decyzje o zaprzestaniu terapii oparte na stwierdzeniu progresji choroby jedynie zgodnie z kryteriami skali RECIST mogą stanowić pominięcie zysku terapeutycznego dla części chorych. Kolejnym ograniczeniem PFS, warunkowanym złożonością procesów immunologicznych są odpowiedzi długotrwałe obserwowane po okresie wstępnej progresji, bądź stabilizacji choroby. Wyniki badań RCTs wskazują, że kontynuowanie leczenia pomimo stwierdzenia progresji w badaniach obrazowych we wczesnym etapie warunkuje dłuższe mediany przeżycia całkowitego. Inhibitory PD-1 / PD-L1 w badaniach RCT (*Rittmeyer 2016, Brahmer 2015, Herbst 2015, Maziars 2016, Borghaei 2015*), charakteryzują się długotrwałymi odpowiedziami na leczenie, ale miara w postaci mediany PFS jest niewrażliwa na tego typu korzyść.

Wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR, ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*).

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) odnosi się do odsetka chorych u których nastąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź (*Jakubczyk 2011*). Ocena odpowiedzi guza na leczenie opiera się na skali *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Zgodnie z aktualną wersją kryteriów (*RECIST 1.1*) całkowita odpowiedź kliniczna, określana jako CR, oznacza ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych lub niemierzalnych oraz obecność węzłów chłonnych o wymiarze < 10 mm lub normalizację markerów nowotworowych (*Płuzańska 2014*). Pomiaru powinny zostać oszacowane na podstawie badania tomografii komputerowej. Definicja odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *partial response*) zgodnie z *RECIST 1.1* mówi o zmniejszeniu wymiaru wyjściowego guza o co najmniej 30% (*Płuzańska 2014*). Kryteria oceny odpowiedzi *RECIST* stosowane są powszechnie. Jednak coraz częściej postuluje się stosowanie skali zmodyfikowanych ze względu na specyfikę odpowiedzi immunologicznej.

Istotne z perspektywy doboru punktów końcowych jest także przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii – ocena częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia, modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania.

Ocena musi zostać również uzupełniona o wyniki zorientowane na pacjenta (PROs) obejmujące ocenę jakości życia oraz objawów związanych z objawami choroby w oparciu o specyficzne skale.

1.9. Zakres analiz

1.9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań).

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nakłada obowiązek uwzględnienia w analizie klinicznej badań pierwotnych, w których charakterystyka ocenianej interwencji i populacji są zgodne z wnioskowaną. Wytyczne AOTMiT dopuszczają natomiast poszerzenie zakresu przedstawianych dowodów naukowych, jeżeli jest to merytorycznie uzasadnione. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT rodzaj włączanych badań zależy od rodzaju przeprowadzanej analizy (AOTMiT 2016, s. 8). Do analizy skuteczności należy „włączać przede wszystkim dane najwyższej jakości” (AOTMiT 2016, s. 14), powinny one jednak dotyczyć zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Zakres oceny bezpieczeństwa powinien należeć „dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej” (AOTMiT 2016, s. 26), w związku z czym zakres ten „często (...) wymaga rozszerzenia”, m.in. w przypadku technologii innowacyjnych (AOTMiT 2016, s. 27). Rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego może dotyczyć populacji, interwencji, jak i metodyki włączonych badań (AOTMiT 2016, s. 27).

W odniesieniu do rozpatrywanego problemu decyzyjnego uznano, że innowacyjność ocenianej technologii medycznej oraz zróżnicowanie wyników ocen przeprowadzonych przez zagraniczne agencje HTA uzasadnia poszerzenie zakresu dowodów naukowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa neoadiuwantowego pertuzumabu, poza badania RCT z porównaniem *head-to-head*.

Zestawienie kryteriów włączenia/wykluczenia w schemacie PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i wtórnych.

Parametr	Kryteria włączenia
Badania pierwotne	
Populacja (P)	Pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), stopień zaawansowania IIIb – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, lub IV, po przebyciu co najmniej jednej linii paliatywnej chemioterapii lub leczeni radykalnie z udziałem chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej) i/lub uzupełniającej (adiuwantowej) i/lub radiochemioterapii, u którego doszło do progresji choroby w czasie krótszym niż 6 miesięcy od dnia zakończenia leczenia radykalnego.
Interwencja (I)	Atezolizumab, stosowany w monoterapii, jako druga lub kolejna linia leczenia paliatywnego, w dawce zalecanej (1200 mg, dożylnie [i.v.], co 3 tygodnie).
Komparatory (C)	Docetaksel, w dawce zalecanej (75 mg/m ² pc.).
Punkty końcowe (O)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – <i>duration of response</i>) • wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy, problemy związane z chorobą i leczeniem • zdarzenia (AEs – <i>adverse events</i>) i działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogółem – bez względu na stopień nasilenia ○ o nasileniu co najmniej 3 stopnia, w tym zgony (AEs 5. stopnia) ○ ciężkie (SAEs – <i>serious adverse events</i>) ○ zdarzenia szczególnej uwagi – immunozależne (irAEs – <i>immune-related adverse events</i>) ○ związane z leczeniem (TRAEs – <i>treatment-related adverse events</i>) • zakończenie, wstrzymanie leczenia lub modyfikacja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją (RCT) • badania pragmatyczne z randomizacją • inne typy badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo atezolizumabu: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej [analizy uzupełniające]
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe); materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane – wyłącznie jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych.</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepublikowane (brak publikacji pełnotekstowej), • oceniające wyłącznie farmakokinetykę lub farmakodynamikę leku, zwierzące lub <i>in vitro</i>, na ludziach zdrowych • przeprowadzone w populacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca lub inny nowotwór lub wśród chorych na NDRP wcześniej nieleczonych paliatywnie (leczenie pierwszoliniowe) lub kwalifikujących się do leczenia radykalnego • oceniające atezolizumab w dawkach innych niż zalecane lub w leczeniu skojarzonym, oceniające atezolizumab stosowany jako leczenie wstępne (przedoperacyjne) lub uzupełniające (adiuwant), oceniające atezolizumab łącznie z inną immunoterapią (gdy nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w ocenianej populacji)
Badania wtórne	
Populacja (P)	Taka sama, jak dla badań pierwotnych
Interwencja (I)	Taka sama, jak dla badań pierwotnych
Komparatory (C)	Dowolne lub brak komparatora

Parametr	Kryteria włączenia
Punkty końcowe (O)	Skuteczność, bezpieczeństwo lub PROs
Metodyka badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub wyłącznie jakościowe) opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego, ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji
Inne	<p>Typ doniesień: publikacje (artykuły pełnotekstowe).</p> <p>Język: angielski lub polski.</p> <p>Wykluczeniu podlegają badania: niepublikowane; przeglądy niesystematyczne, których celem nie była analiza bezpieczeństwa; oceniające atezolizumab w populacji mieszanej (bez wyodrębnienia wyników dla chorych na zaawansowanego NDRP, wcześniej leczonych); oceniające atezolizumab łącznie z innymi immunoterapiami (gdzie nie wyodrębniono wyników dla atezolizumabu w ocenianej populacji).</p>
Dodatkowe źródła do oceny bezpieczeństwa (poza badaniami)	
<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq® informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne oraz innych komunikatów i analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) Europejska Agencja Leków (EMA) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) dane zawarte w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: <ul style="list-style-type: none"> EudraVigilance (EMA) VigiAccess™ (WHO Uppsala Monitoring Center) raporty okresowe o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – jeżeli są już dostępne (tj. po ≥ 6 mies. po dopuszczeniu leku do obrotu) 	

Ponadto w oparciu o analizę uwag AOTMiT zawartych w analizach weryfikacyjnych przeprowadzonych dla innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu II lub kolejnych linii zaawansowanego NDRP (*AWA Opdivo 2016, AWA Opdivo 2017, AWA Keytruda 2017*) przeprowadzenie, poza analizą w populacjach ITT, także analizy w określonych subpopulacjach pacjentów. W kryteriach włączenia danych do ekstrakcji przyjęto, że analizie zostanie poddana skuteczność kliniczna w subpopulacjach wyodrębnionych względem czynników o potencjalnym znaczeniu w praktyce klinicznej i/lub bezpośrednio związanych z punktem uchwytu ocenianego leku, tj.:

- subpopulacje wyodrębnione względem stopnia ekspresji PD-L1;
- subpopulacje wyodrębnione względem cech demograficznych lub klinicznych pacjentów: podtypu histologicznego NDRP (rak płasko- i niepłaskonabłonkowy), palenie tytoniu, płeć, wiek, stan sprawności, liczba wcześniejszych linii chemioterapii, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, status mutacji w genie KRAS oraz status mutacji w genie EGFR.

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe.

1.9.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Tecentriq® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

1.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia pertuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Tecentriq w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia II i kolejnych linii zaawansowanego NDRP, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddać zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. 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:
http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.08.2017
- ASCO 2017** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. Hanna N, Johnson D, Temin S, Masters G. J Oncol Pract. 2017 Aug 29.
Dostęp online:
<http://ascopubs.org/full/doi/10.1200/JCO.2017.74.6065>
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- AWA Keytruda 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.38.2016. Data ukończenia: 30 grudnia 2016 r.
Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWA Keytruda 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.18.2017. Data ukończenia: 8 czerwca 2017 r.
Dostępne online:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWA Opdivo 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.16.2016. Data ukończenia: 1 lipca 2016 r.
Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWA Opdivo 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.2.2017. Data ukończenia: 31 marca 2017 r.
Dostępne online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 02.10.2017 r.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. Atezolizumab (Tecentriq®). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2863>.
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- Białe Księgi** European Lung White Book. Chapter 19: Lung Cancer.
Dostępne online:
http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf

- Borghaei 2015** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 Oct 22;373(17): 1627-39
- Brahmer 2015** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- CADTH 2017** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tecentriq for Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/tecentriq-non-small-cell-lung-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- Chiou 2015** Chiou VL, Burott M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology* Volume 33. Number 31. November 1, 2015.
- ChPL Docetaxel Accord 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord 23/02/2017 Docetaxel Accord - EMEA/H/C/002539 -R/0030 z dnia 13.09.2017
Dostępne online:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.01.2017r.
- ChPL Tecentriq 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq EMEA/H/C/4143 z dnia 29.09.2017
Dostępne online:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- ESMO 2016** Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Novello S, Barlesi F, Califano R et al., *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v1–v27.
dostęp online:
<http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- Fendler 2011** Fendler W, Chałubińska J, Młynarski W. Techniki analizy przeżycia stosowane w onkologii – założenia, metodyka i typowe problem interpretacyjne. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 2, 89 – 101.
- Gajewska 2016** Gajewska N, Szadkowska-Szlachetka Z, Rząca MS i wsp. Jakość życia pacjentów leczonych systemowo z powodu raka płuca. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(12):520-535.
- GLOBOCAN 2012** International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
Dostępne online:
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- HAS 2017** Haute Autorite De Sante.
Dostępne online: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/dc_2017_0123_eco_effi_Tecentriq_cd_2017_09_13_vd.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- HEAL 2016** HEAL- Health & Environment Alliance
Rakotwórcze powietrze- kALKulacje HEAL dot. wpływu zanieczyszczeń powietrza na zapadalność na nowotwór płuca
Dostępne online:
<http://healpolska.pl/aktualnosci/rakotworcze-powietrze-kALKulacje-heal-dot-wplywu-zanieczyszczen-powietrza-na-zapadalnosc-na-nowotwor-pluca/>
- Herbst 2015** Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated,

PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet*, December 19, 2015.

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hodi 2016** Hodi FS, Buchbinder E. Melanoma in 2015: immune-checkpoint blockade – durable cancer control. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Febr; 13(2):77-8.
- ICD-10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r. Dostępne online: <http://wyszukiwarka.icd10.pl/index.php>
- IQWiG 2017** Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-50-atezolizumab-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7956.html>
- Jakubczyk 2011** Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011.
- Jassem 2017** Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. Medycyna Praktyczna. Kraków, 787-800
- Ji 2015** Ji M, Liu Y, Li Q, Li X-D, Zhao W-Q, Zhang H, Zhang X, Jiang J-T, Wu C-P. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *J Transl Med*. 2015;13. doi:10.1186/s12967-014-0373-0.
- KRN 2014** Dane Krajowego Rejestru Nowotworów. Raport na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne online pod adresem: www.onkologia.org.pl
Data ostatniego dostępu: 03.10.2017
- Kropornicka 2014** Kropornicka B, Baczevska B, Adamczyk R. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową płuc. Organizacja i zarządzanie wyzwaniem dla pielęgniarek i położnych w nowoczesnej Europie- część II. Przedsiębiorczość i zarządzanie. Tom XV, Zeszyt 12, część II. Łódź-Olsztyn 2014 113-129
- Krzakowski 2002** Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Polska Medycyna Paliatywna 2002*, 1, 2, 57-66
- Krzakowski 2015** Krzakowski M, Remski P, Warzocha K i wsp.. *Onkologia Kliniczna*. Via Medica. Gdańsk, 2015.
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. *Medycyna Paliatywna 2010*; 1: 25-34.
- Lewiatan 2014** Konfederacja Lewiatan. Przyszłość systemu ochrony zdrowia. Projekcje i przewidywania na rok 2015 i 2020. Wrocław 2014 r.
- Maziars 2016** Maziars J, Fahrenbacher L, Rittmeyer A, et al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in AL/3L NSCLC: Results from the randomized phase II study POPLAR. Abstract 9032.
- Midthun 2016** Midthun DE. Early detection of lung cancer. *F1000Res*. 2016 Apr 25;5. Pii: F1000 Faculty Rev-739.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Efektywne działanie przez mapowanie. *Kardiologia i onkologia*. Dostępne online: <http://www.mz.gov.pl/wp->

content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf; data dostępu 21.02.2017 r.

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/12/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017. 129)
- NCCN 2017** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2017 — August 3, 2017 Continue NCCN.org Version 8.2017.
Dostęp online:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Atezolizumab (Tecentriq®). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq/>
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostępne online:
<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2017
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. 3 August 2017.
Dostęp online:
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10108/documents/appraisal-consultation-document>
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.
- NICE 2017a** National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. October 2017.
Data ostatniego dostępu: 11.02.2018
- NIZP 2015** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
Dostępne online:
<http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2015szac.html>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2017
- Płużańska 2014** Płużańska A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory Journal of Oncology 2014, volume 64, numer 4, 331-335.
- PTAC 2017** Dostępne online:
<http://www.pharmac.govt.nz/patients/ApplicationTracker?ProposalId=1534>
Data ostatniego dostępu : 11.01.2018
- PUO 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R i wsp. Nowotwory Płuca i opłucnej oraz śródpiersia. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, Str 70-101
Aktualizacja na dzień 07.11.2014
Dostępne online:
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.01.2018r.

- Quintiles IMS 2017** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy.
- QuintilesIMS 2017** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. [Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy].
- Rittmeyer 2016** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65
- Scheel 2016** Scheel AH, Ansen S, Schultheis AM et al. PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: correlations with genetic alterations. *Oncoimmunology* 2016 Mar 16; 5(5):e1131379
Dostępne online:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467949>
- Sulkowska 2015** Sulkowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J i wsp. Rak płuca staje się nowotworem dominującym wśród kobiet w Europie. *Nowotwory Journal of Oncology* 2015, volume 65, numer 5, 395-403
- Swatler 2016** Swatler J, Kozłowska E. Immune checkpoint-targeted cancer immunotherapies. *Postępy Hig. Med. Dosw. (online)*. 2016 Jan 26; 70: 25 – 42.
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Dostępne online pod adresem:
[http://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)33571-1/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(15)33571-1/pdf)
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- WHO** World Health Organization. Cancer Mortality Database. International Agency for Research on Cancer. Dostępne online:
<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.html>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2017
- Wojciechowska 2014** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Warszawa 2014. Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie.
- ZUS 2017** Opracowanie na podstawie danych dostępnych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
Dostępne online:
<http://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2017

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis komparatora – docetaksel

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 21.12.2017 roku wśród leków refundowanych w leczeniu nowotworu złośliwego płuca i opłucnej (ICD-10 C34) znajduje się lek docetaksel, który jest zawarty w produktach leczniczych różnych producentów. Na polskim rynku obecne są *Docetaxel Accord*, *Camitotic* i *Ebewe*. Poniższy opis komparatora został oparty o charakterystykę produktu leczniczego *Docetaxel Accord* z dnia 13 września 2017 r.

Tabela 25. Opis komparatora – *Docetaxel Accord* (docetaksel).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/12/769/001 EU/1/12/769/002 EU/1/12/769/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012 Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.09.2017
	Grupa farmakoterapeutyczna:	cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
Kod ATC	L01CD 02	
Dostępne preparaty	Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Mechanizm działania:

Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Właściwości farmakodynamiczne:

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaxel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaxel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaxel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach α, β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja:

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 µg/ml, a wartość AUC - 4,6 h•µg/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym - średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaxel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja:

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaxel znakowany węglem 14C. Docetaxel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów:

Wiek i płeć:

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby:

U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AIAT i

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Wskazania

AspAT \geq 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa \geq 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27%.

Zatrzymanie płynów:

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

- Niedrobnokomórkowy rak płuca
Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaxel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.
- Rak piersi,
- Rak gruczołu krokowego,
- Gruczolakorak żołądka,
- Rak głowy i szyi.

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykacją stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetaksem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\ 500$ komórek/mm³.

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego. Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetaksem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetaksem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z 7 powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani. U pacjentów leczonych docetaksem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetaksem. W

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Zaburzenia funkcjonowania wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AIAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu. Pacjen-

<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>tów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca.</p> <p><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (CMO, ang. <i>cystoid macular oedema</i>). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p>Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka: W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc:</u></p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą • Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. • Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p>

3.1.1. Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie docetaksel jest refundowany z wykazu leków refundowanych, jako lek stosowany w chemioterapii (MZ 21/12/2017).

3.2. Leki refundowane w leczeniu chorych na NDRP

Poniższa tabela zawiera wykaz leków finansowanych w warunkach polskich we wskazaniu C.34 wg klasyfikacji ICD-10. Przedstawiono preparaty finansowane zgodnie z zakresem wskazań objętych Programami Lekowymi (załącznik B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, załącznik B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatinibu) oraz leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu C.34 zawarte w aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 21/12/2017).

Tabela 26. Substancje stosowane w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuc refundowane w Polsce (MZ 21/12/2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.6.									
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909991083397	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	5909991083434	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909991083465	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004484	1151.0, Kryzotylinib	26018,19	27319,10	21855,28	0,00	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004507	1151.0, Kryzotylinib	26018,19	27319,10	27319,10	0,00	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	5909990334278	1085.0, Erlotinib	6588,00	6917,40	6917,40	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
<i>Erlotinib</i>	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.	5909990334285	1085.0, Erlotinib	8208,00	8618,40	8618,40	0,00	bezpłatny
<i>Erlotinib</i>	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.	5909990334261	1085.0, Erlotinib	1965,60	2063,88	2063,88	0,00	bezpłatny
<i>Gefitynibum</i>	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	5909990717231	1087.0, Gefitynibum	8748,00	9185,40	9185,40	0,00	bezpłatny
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	5000456012058	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.	5000456012065	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny
Leki stosowane w ramach chemioterapii									
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	0,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
	dziania roztworu do infuzji, 1 mg/ml			tinum					
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	17,28	18,14	18,14	0,00	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	1474,29	1548,00	1548,00	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	59,40	62,37	62,37	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	237,60	249,48	249,48	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	0,00	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1927,80	1927,80	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	16,89	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,24	7,60	7,60	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	1014.1, Doxorubicinum	66,96	70,31	70,31	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212,00	4422,60	4422,60	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	349,92	367,42	367,42	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	87,48	91,85	91,85	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	35,15	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	351,54	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	703,08	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	175,77	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	345,60	362,88	362,88	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	86,40	90,72	90,72	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubi-	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
ridum	lub infuzji, 2 mg/ml			cinum					
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	102,47	107,59	107,59	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	0,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	17,01	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	34,02	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	68,04	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	8,51	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	1016.0, Etoposidum	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	1016.0, Etoposidum	60,48	63,50	63,50	0,00	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	67,50	70,88	70,88	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	1020.0, Gemcitabinum	97,20	102,06	102,06	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	1020.0, Gemcitabinum	194,40	204,12	204,12	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	84,24	88,45	88,45	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	168,48	176,90	176,90	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloro-	Campto, koncentrat do sporządzania roz-	1 fiol.po 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinote-	1965,96	2064,26	2064,26	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
iridum trihydricum	tworu do infuzji, 20 mg/ml			canum					
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	264,60	277,83	277,83	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	183,60	192,78	192,78	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,80	39,69	39,69	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	127,44	133,81	133,81	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	394,20	413,91	413,91	0,00	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	1026.0, analogi somatostatyny	4460,40	4683,42	4683,42	0,00	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,50	2568,21	0,00	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3568,54	3746,97	3746,97	0,00	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	1611,36	1691,93	1284,10	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	0,00	bezpłatny
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	54,00	56,70	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	108,00	113,40	77,11	0,00	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	1834,43	0,00	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3736,80	3923,64	3668,87	0,00	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	302,40	317,52	317,52	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Pacli-	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml			taxelum					
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	1034.0, Pemetreksed	764,10	802,31	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	1034.0, Pemetreksed	3822,12	4013,23	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	1034.0, Pemetreksed	561,60	589,68	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	1034.0, Pemetreksed	5616,00	5896,80	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	1034.0, Pemetreksed	417,15	438,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	1034.0, Pemetreksed	4171,50	4380,08	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	1034.0, Pemetreksed	2085,75	2190,04	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	1034.0, Pemetreksed	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	1034.0, Pemetreksed	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	1034.0, Pemetreksed	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do	1 fiol.	5909991289409	1034.0, Pemetreksed	1944,00	2041,20	2041,20	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
	infuzji, 500 mg								
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	1034.0, Pemetreksed	432,00	453,60	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	1034.0, Pemetreksed	2160,00	2268,00	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	1034.0, Pemetreksed	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	1034.0, Pemetreksed	5562,00	5840,10	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	1034.0, Pemetreksed	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991270407	1034.0, Pemetreksed	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,40	1621,62	1621,62	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.po 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	453,15	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	144,72	151,96	151,96	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	289,44	303,91	303,91	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	78,30	82,22	82,22	0,00	bezpłatny
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	313,20	328,86	328,86	0,00	bezpłatny
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,38	26,65	26,65	0,00	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	226,80	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1296,00	1360,80	1134,00	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	54,00	56,70	22,68	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	270,00	283,50	113,40	0,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny

3.3. Wnioskowany program lekowy

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

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

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

3.4. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.5. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja cTNM niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji TNM, przygotowanym przez AJCC (PUO 2014).	12
Tabela 2. Stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (PUO 2014).	14
Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2015) (Travis 2015).	14
Tabela 4. Podział raka płuca, ze względu na lokalizację zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ICD-10).	15
Tabela 5. Szacunkowe wyniki leczenia raka płuca w Polsce (Jassem 2017).	20
Tabela 6. Odsetek 5-letnich przeżyć względem stopnia zaawansowania NDRP (Jassem 2017, Białe Księgi).	20
Tabela 7. Skala sprawności wg Zubroda-ECOG-WHO (Jassem 2017).	21
Tabela 8. Skala sprawności wg Karnofsky'ego (Jassem 2017).	21
Tabela 9. Objawy raka płuca (Jassem 2017).	23
Tabela 10. Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka płuca na świecie (GLOBOCAN 2012).	24
Tabela 11. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 1980-2014 (KRN 2014).	25
Tabela 12. Śmiertelność z powodu raka płuca w Polsce w latach 2007-2013 (opracowanie własne na podstawie danych WHO).	25
Tabela 13. Dane NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 w latach 2012-2016 (AWA Opdivo 2017).	26
Tabela 14. Absencja chorobowa chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 (ZUS 2017).	27
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2017).	27
Tabela 16. Liczba osób rehabilitowanych z powodu rozpoznania ICD-10 C34 (ZUS 2017).	28
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób nowotworowych układu oddechowego i klatki piersiowej (D28) w latach 2009-2016 (NFZ 2017).	29
Tabela 18. Ogólna odpowiedź na leczenie (Płużańska 2014).	40
<i>Tabela 19. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii.</i>	<i>44</i>
Tabela 20. Prognoza liczby pacjentów leczonych atezolizumabem w kolejnych latach refundacji.	45
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq®.	47
<i>Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla Tecentriq®.</i>	<i>54</i>
Tabela 23. Interwencje rozpatrywane jako potencjalne komparatory dla atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.	58
<i>Tabela 24. Schemat PICOS dla przeglądu badań pierwotnych i wtórnych.</i>	<i>69</i>

Tabela 25. Opis komparatora – Docetaxel Accord (docetaksel).	79
Tabela 26. Substancje stosowane w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuc refundowane w Polsce (MZ 21/12/2017).....	84
Tabela 27. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) atezolizumabem.....	100

3.6. Spis ilustracji

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w NDRP, na podst. PUO 2014.....	32
--	----