

Imfinzi® (durwalumab)
w leczeniu chorych z miejscowo
zaawansowanym nieoperacyjnym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których nie doszło do progresji po
radykałnej jednoczasowej radio-
chemioterapii

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Etiologia i patogenezą	12
2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
2.2.1 Epidemiologia	13
2.2.2 Obciążenie chorobą	18
2.3 Klasyfikacja	19
2.4 Objawy.....	20
2.4.1 Rokowanie	23
2.5 Diagnostyka i rozpoznanie	24
2.5.1 Ocena zaawansowania	26
2.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	29
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	38
2.8 Wybór populacji docelowej	46
2.8.1 Liczebność populacji docelowej	51
3 Interwencja	55
3.1 Charakterystyka interwencji.....	56
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	57
3.1.1.1 Przeciwwskazania.....	58
3.1.1.2 Przedawkowanie	58
3.1.1.3 Działania niepożądane	58
3.1.2 Status refundacyjny w Polsce.....	60
3.1.2.1 Warunki refundacji	60
3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	64
3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	66
3.1.2.4 Status refundacyjny w innych krajach	70
3.1.2.5 Refundowane technologie medyczne	71
4 Komparatory	73
4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	73
4.1.2 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	74
4.2 Efekty zdrowotne	107
4.3 Rodzaj i jakość dowodów	109
5 Podsumowanie	110

6	Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu NDRP	113
	Spis rysunków	153
	Spis tabel	154
	Bibliografia	156

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PA	projekcja tylnio-przednia
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PS	stopień sprawności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RCTH	radiochemioterapia
RTH	radioterapia
■	■
TNM	<i>Tumor</i> - wielkość guza pierwotnego; <i>Node/s</i> - przerzuty w węzłach chłonnych; <i>Metastase/s</i> - przerzuty odległe (narządowe)
TK	obrazowanie techniką tomografii komputerowej
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Cel analizy

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi®.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA, w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej - przeglądzie systematycznym.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie durwalumabu;

(C) komparator, który stanowi brak aktywnego leczenia (tj. placebo);

(O) wyniki zdrowotne z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Tło kliniczne

Rak płuca (ang. *lung cancer*) to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) lub pęcherzyków płucnych (*European Respiratory Society 2013*). W zależności od rodzaju komórek nowotworowych wyróżnia się niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego (DRP) raka płuca. **Niedrobnokomórkowy rak płuca** (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to drobnokomórkowy rak płuca, DRP), stanowiący 85% wszystkich raków płuca, spośród których wyróżnia się głównie **raka niepłatkonabłonkowego** (gruczolowy, wielkokomórkowy, inny) i **płatkonabłonkowego** w zależności od obrazu mikroskopowego (*Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016*).

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

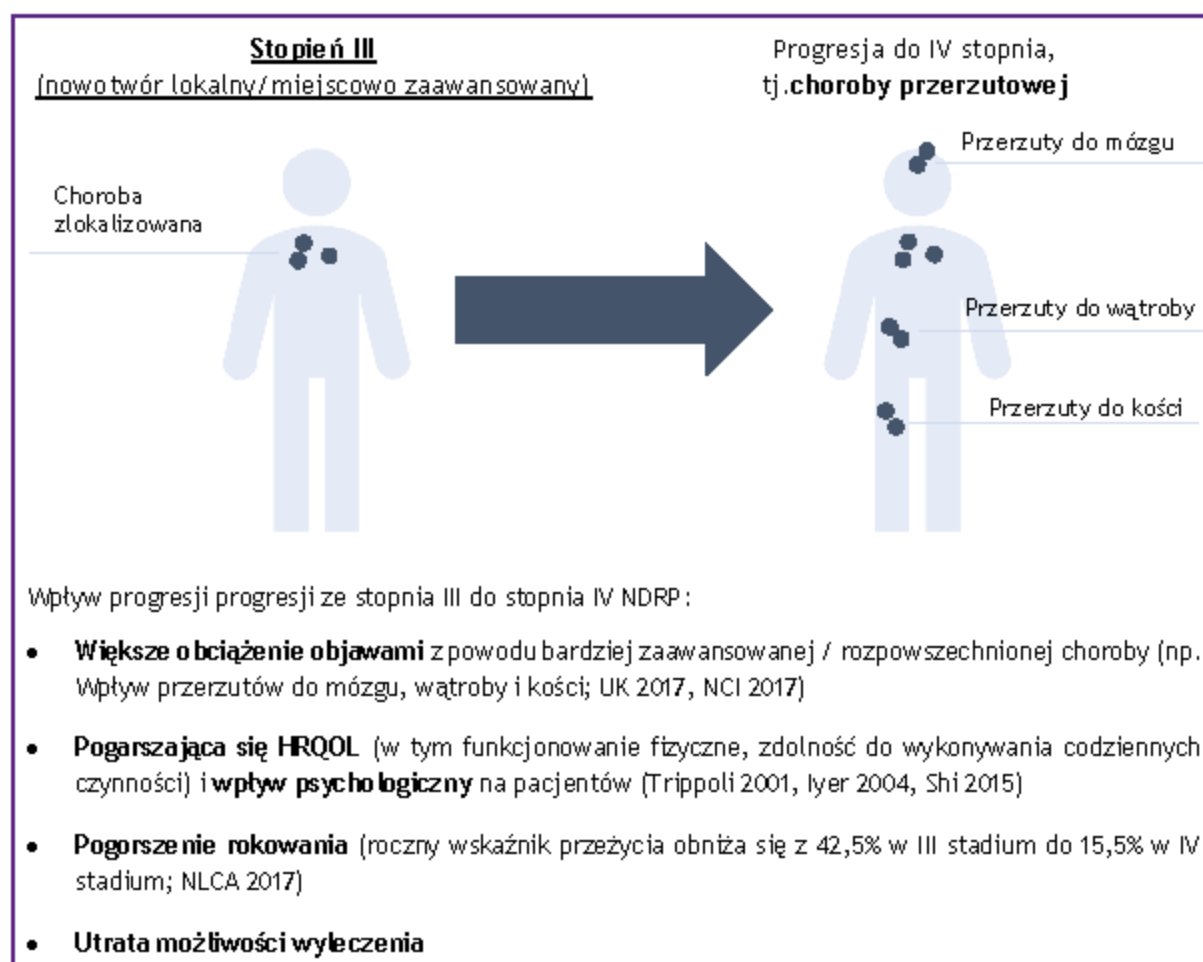
W 2016 r. w Polsce zareportowano 22 196 nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 23 812 zgonów z powodu raka płuca - najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych (Krajowy Rejestr Nowotworów). Zgodnie z najnowszymi prognozami Krajowego Rejestru Nowotworów należy spodziewać się wzrostu łącznej liczby zachorowań na raka płuca w Polsce. Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012, zachorowalność na raka płuca w 2030 r. można szacować na poziomie 24 tys. chorych (GLOBOCAN 2012).

Prawidłowe określenie stopnia zaawansowania jest niezwykle istotne, ponieważ w dużym stopniu określa ścieżkę leczenia. **W tym kontekście należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla durwalumabu tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym**

NDRP w III stopniu zaawansowania, może być nadal leczona **z zamiarem wyleczenia (tzw. leczenie radykalne; NICE)**. W przypadku progresji choroby do zaawansowanego przerzutowego NDRP możliwość wyleczenia jest tracona, następuje pogorszenie jakości życia i rokowania (patrz rysunek poniżej). Po progresji do choroby przerzutowej (stadium IV) zamiar leczenia staje się paliatywny, pogarsza się jakość życia związana ze zdrowiem, a 5-letnie przeżycie spada do ok. 5% (ok. 6-krotnie w porównaniu do stadium III; SEER).

Stosowanie durwalumabu u chorych z nieresekcyjnym NDRP w stopniu III po radiochemioterapii ma charakter leczenia radykalnego, które przedłuża przeżycie chorych, opóźniając progresję do nieuleczalnej choroby przerzutowej i związane jest z [REDAKTOWANE] (Antonia 2017, Antonia 2018, dane Wnioskodawcy - patrz *Analiza kliniczna*).

Ryc. 1. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).



Źródło: NICE. HRQOL - jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Odsetek pacjentów w Polsce z nowotworem w stadium III wynosi jedynie ok. 30% (MPZ). Zgodnie z wytycznymi europejskimi w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej chemioradioterapii skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne; ESMO 2017). Z kolei u chorych po radiochemioterapii nie wskazywano

do niedawna żadnej aktywnej opcji leczniczej a jedynie aktywny nadzór / aktywna obserwacja.

Interwencja

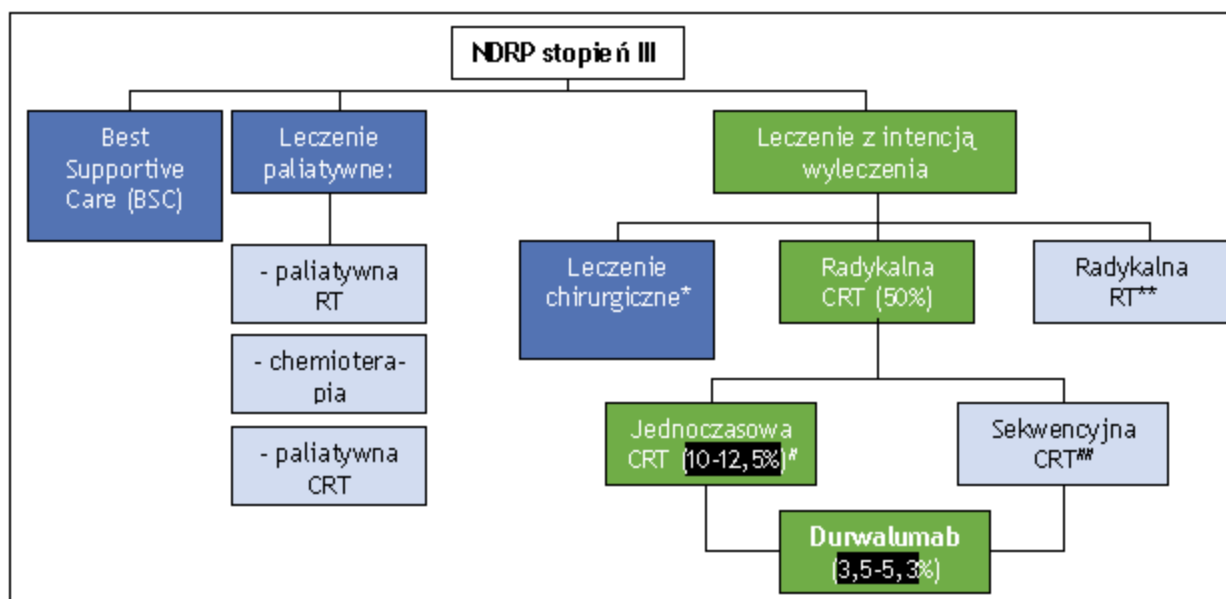
Durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po chemioradioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, bez progresji po radiochemioterapii (NICE, Antonia 2017, Antonia 2018). W badaniu klinicznym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku ██████████ (Antonia 2017, Antonia 2018, CSR – patrz Analiza kliniczna).

Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego (EMA). Pomimo ograniczenia w czasie stosowania durwalumabu do maksymalnie 12 miesięcy, efekty leczenia obserwowane są znacznie dłużej (mediana PFS zgodnie z wynikami drugiej analizy okresowej badania PACIFIC wyniosła 17,2 miesiąca w ramieniu durwalumabu; Antonia 2018). Ograniczenie czasu leczenia durwalumabem przekłada się na przewidywalny maksymalny wpływ na budżet płatnika.

Miejsce durwalumabu w leczeniu III stopnia obrazuje poniższy rysunek. **Leki refundowane obecnie w ramach programu lekowego leczenia NDRP**, tj. potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, **stosowane są w innych populacjach – stopniu III, ale z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia, albo w stopniu IV.**

Ryc. 2. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).



Na zielono ścieżka terapeutyczna chorych leczonych durwalumabem docelowo, odsetki przyjęto wg liczebności populacji docelowej w Polsce (patrz rozdz. 2.8.1); BSC - najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*); CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; RT - radioterapia; * leczenie z wyboru u chorych w dobrym stanie zdrowia i z guzami kwalifikującymi się do resekcji; ** chorzy, którzy nie mogą/ nie chcą przyjmować chemioterapii; # leczenie z wyboru u chorych z nieoperacyjnym NDRP; ## zalecane w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej CRT.

Populacja

Wnioskowana populacja dla durwalumabu

, stąd analizy HTA odnoszą się do tej populacji. Populacja ta jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do poziomu ekspresji białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) $\geq 1\%$.

Należy podkreślić, zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jest zgodne z badaniem rejestracyjnym (PACIFIC) dla durwalumabu oraz z najnowszymi rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jako postępowanie z wyboru wskazują jednoczesną radiochemioterapię, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii.

Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

- **ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM¹** ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 $<1\%$ została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie

¹ medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo;

- **potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 \geq 1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1;**
- **decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie;



- wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).

Ze względu na wykazaną skuteczność w leczeniu pacjentów (Antonia 2017, Antonia 2018), durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemioterapii.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

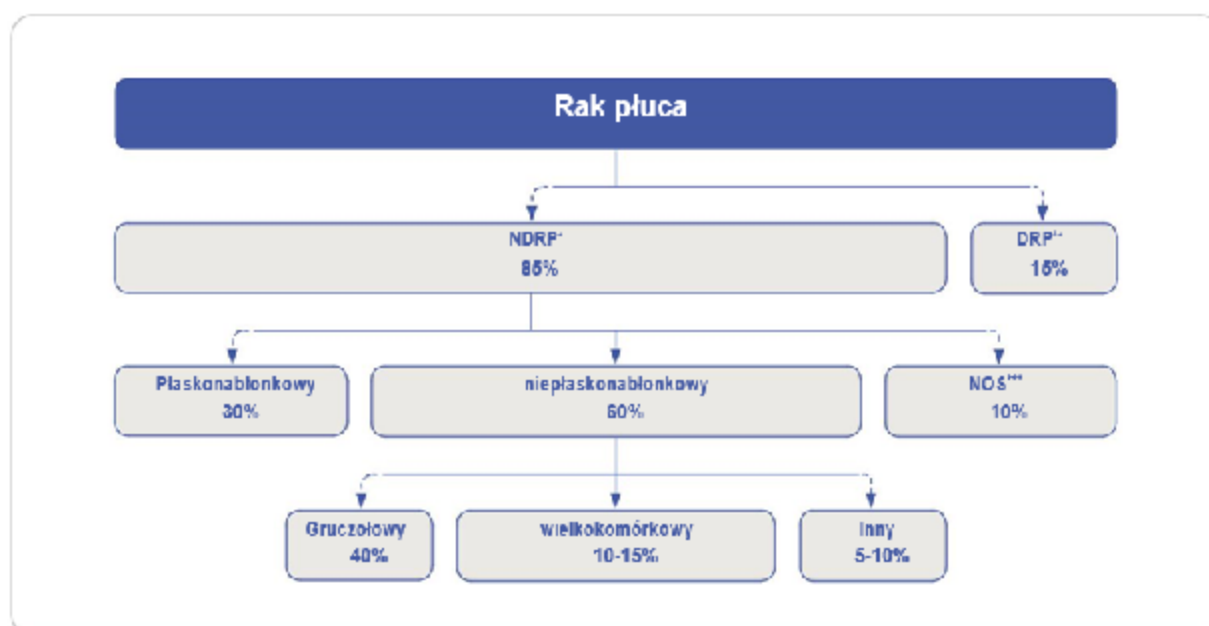
Rak płuca (ang. *lung cancer*) to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) lub pęcherzyków płucnych (European Respiratory Society 2013).

W zależności od rodzaju komórek nowotworowych wyróżnia się niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego (DRP) raka płuca, Ryc. 1.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to drobnokomórkowy rak płuca, DRP), stanowiący 85% wszystkich raków płuca, spośród których wyróżnia się głównie **raka niepłaskonabłonkowego** (gruczolowy, wielkokomórkowy, inny) i **płaskonabłonkowego** w zależności od obrazu mikroskopowego (Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016).

W zależności od stopnia zaawansowania NDRP dzielimy na operacyjnego (stopnie zaawansowania I, II, IIIA) i **nieoperacyjnego** (stopnie zaawansowania IIIB, IVC, HealthQuest 2017).

Ryc. 3. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.



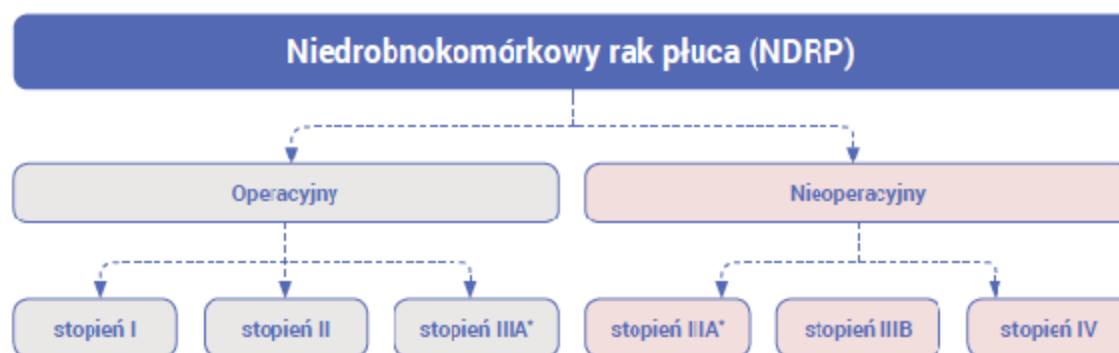
^{*} NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca

^{**} DRP - drobnokomórkowy rak płuca

^{***} NOS - nieokreślony (ang. not otherwise specified)

Źródło: Raport HealthQuest 2017

Ryc. 4. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.



* część chorych. Źródło: Raport HealthQuest 2017

2.1 Etiologia i patogeneza

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (K-ras i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P53, RB i CDKN2). Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOH) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q (Szczeklik 2016).

Do czynników ryzyka zalicza się przede wszystkim:

- czynne i biernie palenie tytoniu (rak płuca należy do grupy nowotworów **tytoniozależnych**, tj. takich, dla których występuje silna zależność pomiędzy intensywnością nałogu palenia tytoniu a ryzykiem zachorowania; MPZ),
- narażenie na radon,
- narażenie na azbest,
- metale ciężkie,
- promieniowanie jonizujące,
- radioaktywne rudy np. uranu,
- wziewne środki chemiczne lub minerały, takie jak arsen, beryl, kadm, krzemionka, chlorek winylu, związki niklu, związki chromu, produkty węglowe, gaz musztardowy i etery chlorometylowe,
- spaliny z silników diesla,
- zanieczyszczenie powietrza na zewnątrz i w pomieszczeniach,
- dym węglowy, emisje wewnętrzne innych paliw,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i ograniczenie przepływu powietrza,

- zwłóknienie płuc,
- przebyta gruźlica,
- rak głowy, szyi lub przetyku w historii,
- radioterapię klatki piersiowej (np. w leczeniu chłoniaka lub raka piersi),
- predyspozycje genetyczne,
- rak płuca w rodzinie,
- niektóre suplementy diety,
- wiek,
- płeć,
- rasę.

Źródło American Cancer Society 2016, European Respiratory Society 2013

2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak płuca był najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie w 2012 r. (wykryto go w ok. 1,825 milionów przypadków, co odpowiadało ok. 13% wszystkich zachorowań na nowotwory) i najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn. Stanowił również ponad połowę z 8,2 milionów zgonów spowodowanych nowotworami w 2012 r. oraz przyczynił się do utraty 24,483 milionów lat życia mierzonego wskaźnikiem DALY (ang. *disability adjusted life-years*; MPZ).

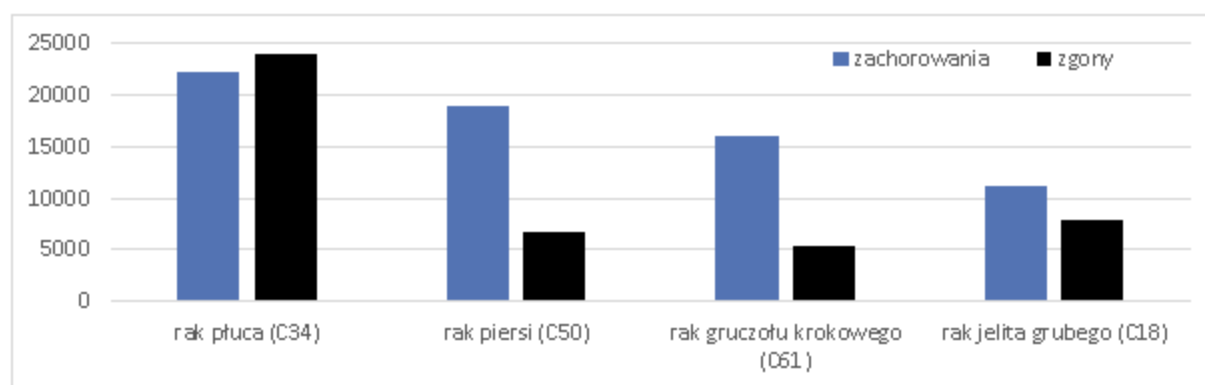
2.2.1 Epidemiologia

Ze względu na brak danych epidemiologicznych w tak specyficznej populacji chorych, tj. pacjentów w III stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, dane epidemiologiczne przedstawiono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. ogólnie dla raka płuca, oraz na podstawie danych literaturowych uzupełniono je o odsetki: chorych z NDRP, w III stadium zaawansowania, leczonych chemio- i radioterapią (ale nieleczonych operacyjnie).

Dane ogólne dla raka płuca

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym oraz **najczęstszą przyczyną zgonu** z powodu nowotworu złośliwego w Polsce - patrz Ryc. 5 (KRN).

Ryc. 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2016 r. (KRN).



Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 wyniosła 63 229 przypadków w Polsce w 2017 r. wg danych NFZ, co odpowiada współczynnikowi chorobowości (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 16,5 na 100 tys. osób - patrz Tab. 1 (AWA Alektynib, GUS demografia).

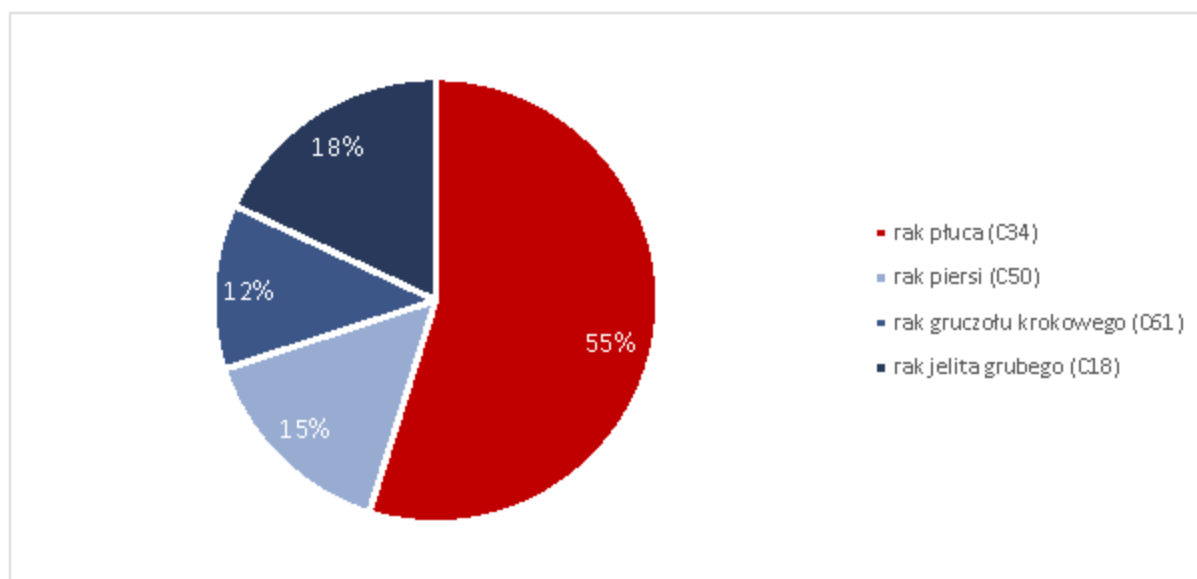
Tab. 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib).

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10 C34)	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229

W 2016 r. w Polsce raportowano **22 196 nowych przypadków zachorowań na raka płuca** oraz **23 812 zgonów z powodu raka płuca** - najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, patrz Tab. 3 i Tab. 4; KRN). Zgodnie z prognozami Krajowego Rejestru Nowotworów należy spodziewać się wzrostu łącznej liczby zachorowań na raka płuca w Polsce (KRN). Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012, zachorowalność na raka płuca w 2030 r. można szacować na poziomie 24 tys. chorych (GLOBOCAN 2012).

Ponadto w 2016 r. w Polsce rak płuca był **przyczyną większej liczby zgonów** niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie - patrz Ryc. 6 (KRN).

Ryc. 6. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2015 r. (KRN).



W ostatnich latach obserwowany jest **wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca** w Polsce. Wskaźniki zachorowalności i umieralności dla raka płuca są najwyższe spośród wszystkich nowotworów złośliwych i wyniosły w 2016 r. (patrz Tab. 2; KRN):

- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku zachorowalności mężczyzn odpowiednio: 77,81 i 44,37;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku zachorowalności kobiet odpowiednio: 38,97 i 19,14;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku umieralności mężczyzn odpowiednio: 87,01 i 48,49;
- współczynnik surowy i standaryzowany w przypadku umieralności kobiet odpowiednio: 38,49 i 17,71.

Tab. 2. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2016 r. (KRN).

2016 r.	Zachorowalność		Umieralność	
	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany	Wsp. surowy	Wsp. standaryzowany
Mężczyźni	77,81	44,37	87,01	48,49
Kobiety	38,97	19,14	38,49	17,71

Dodatkowo obserwuje się stabilizację zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach i jej wzrost u kobiet. W tabelach Tab. 3 i Tab. 4 przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD-10: C34) w latach 2008-2016.

Tab. 3. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).

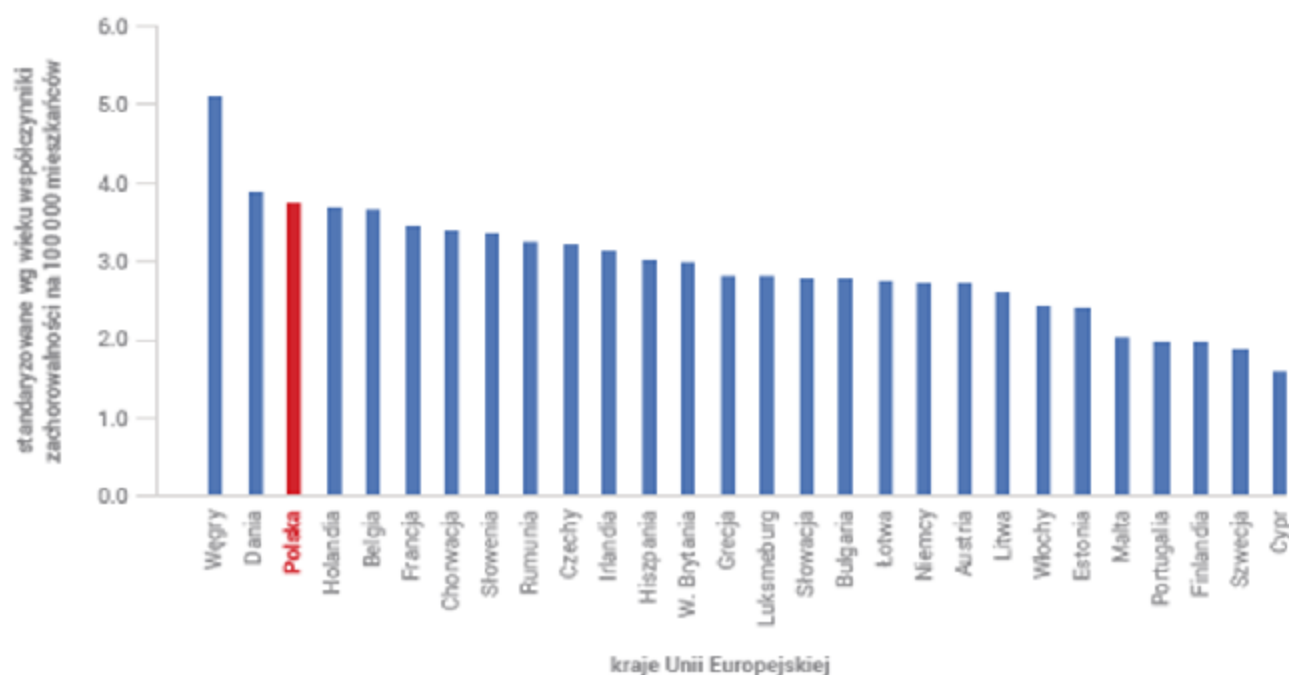
Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466
Kobiety	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730
Łącznie	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196

Tab. 4. Liczba zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).

Populacja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	16855	16354	16187	15 961	16 182	15981	15 827	16 238	16 177
Kobiety	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635
Łącznie	22478	22299	22348	22 216	22 616	22628	23 176	23 713	23 812

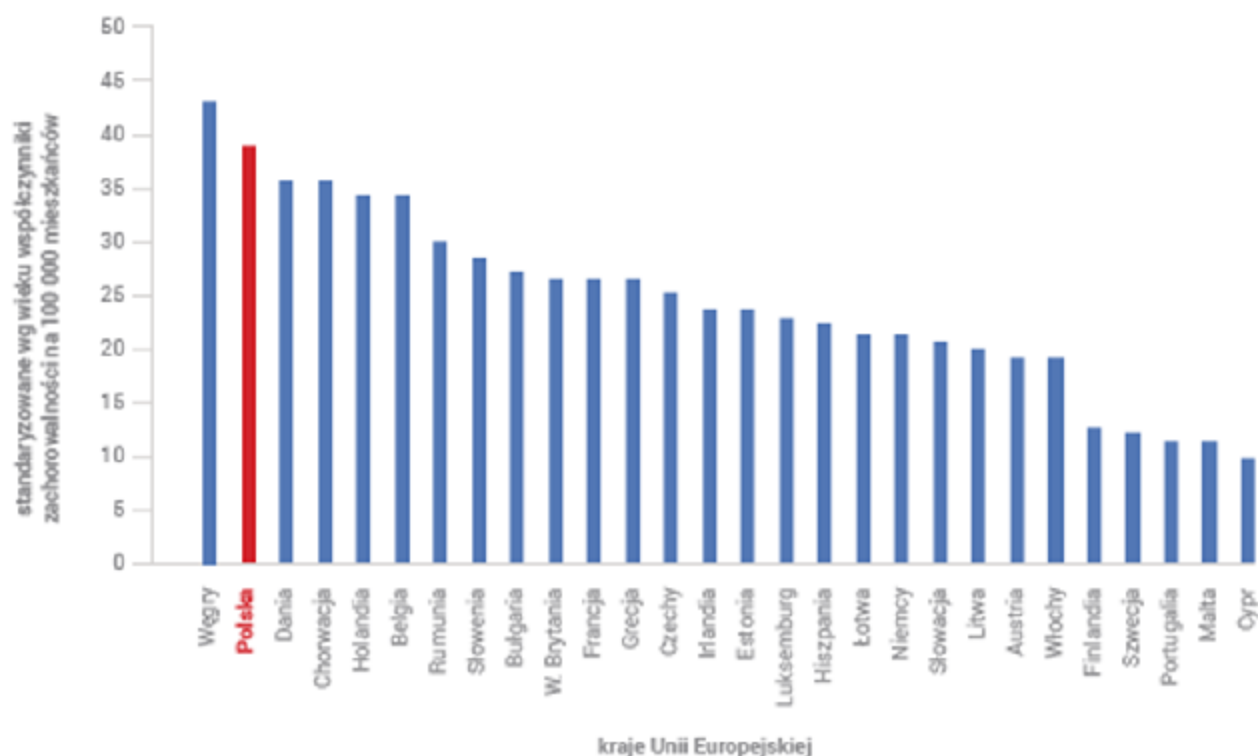
W 2012 r. Polska zajmowała **trzecie miejsce pod względem zachorowalności** na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 7 oraz **drugie miejsce pod względem umieralności** z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 8 (GLOBOCAN 2012).

Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Ryc. 8. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Dane szczegółowe dla NDRP (ukierunkowane na stadium III zaawansowania)

NDRP stanowi 85% przypadków wszystkich raków płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (MPZ, HealthQuest 2017, AWM Keytruda, AWA Tecentriq, Szczeklik 2016, American Cancer Society 2016).

Odsetek pacjentów **z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP wynosi ok. 30%** zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski (patrz tabela poniżej; MPZ, Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019).

Tab. 5. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).

Stadium zaawansowania	Wartość bez względu			Odsetek		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1 139	1 214	1 422	4%	5%	6%
II	3 188	3 025	3 165	12%	12%	12%
III	7 935	7 635	7 410	31%	30%	29%
IV	13 234	13 403	13 720	52%	53%	53%
niedefiniowalny	54	36	42	0%	0%	0%
Łącznie	25 550	25 313	25 759	100%	100%	100%

Odsetek pacjentów w Polsce poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu według Map Potrzeb Zdrowotnych zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Odsetek pacjentów poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stadium zaawansowania nowotworu (MPZ).

Rodzaj terapii	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Wszyscy chorzy
chirurgia	93,3%	41,8%	14,8%	6,2%	17,8%
chemioterapia	4,2%	42,1%	59,3%	49,9%	49,1%
radioterapia	10,4%	36,6%	31,4%	14,0%	21,6%

Odsetek osób w Polsce, u których **nie podjęto próby leczenia z wykorzystaniem chirurgii, leczonych chemioterapią i radioterapią wynosi 12,58%** (wyniki łączne dla wszystkich stadiów zaawansowania) według Map Potrzeb Zdrowotnych - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Odsetek osób leczonych poszczególnymi terapiami w Polsce (MPZ).

	Chirurgia płuca NIE			Chirurgia płuca TAK		
	Radioterapia NIE	Radioterapia TAK	Łącznie	Radioterapia NIE	Radioterapia TAK	Łącznie
Chemioterapia NIE	33,77%*	6,26%	40,03%	9,94%	0,90%	10,84%
Chemioterapia TAK	29,55%	12,58%	42,13%	5,17%	1,82%	7,00%
Łącznie	63,31%	18,85%	82,16%	15,11%	2,73%	17,84%

* grupa najliczniejsza - wynika to najprawdopodobniej ze znacznego zaawansowania choroby (MPZ).

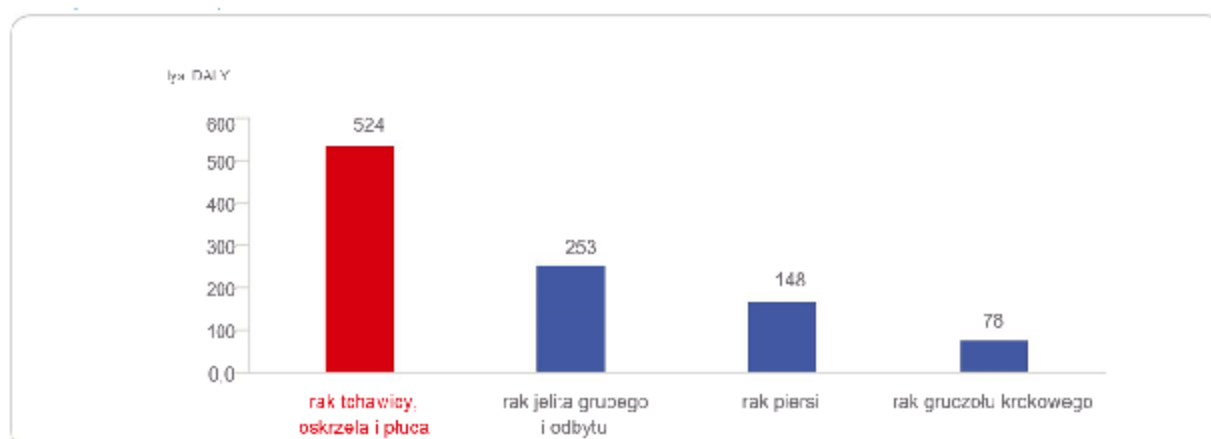
Z kolei według prezentacji profesora Krzakowskiego z ok. **6 tys. chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania** ok. połowa (tj. 3 tys.) ma wskazania do radiochemioterapii, z których u ok. 1500 jest możliwość zastosowania równoczesnej radiochemioterapii a rzeczywiste wykorzystanie **równoczesnej radiochemioterapii ma miejsce jedynie u ok. 250 chorych** (Krzakowski 2019).

2.2.2 Obciążenie chorobą

Rak płuca powoduje **największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością** spośród wszystkich nowotworów złośliwych (Raport HealthQuest 2017).

W Polsce w 2015 r. rak płuca powodował 2-krotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym - ok. 524 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY), patrz Ryc. 9 (Raport HealthQuest 2017).

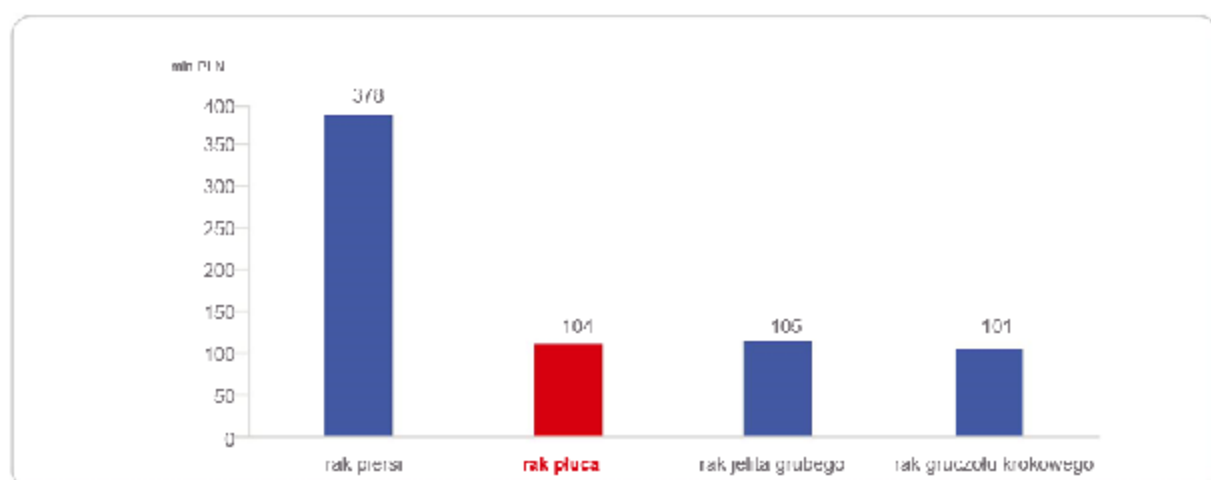
Ryc. 9. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2015 r.



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Należy podkreślić, iż rak płuca w Polsce generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy. Rak płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym **najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce** - ok. 104 mln PLN w 2015 r. (ZUS, GUS, Infarma 2014). Z powodu raka płuca w 2014 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych w ramach różnorodnych form pomocy, przekazał ponad 117 mln zł, co stanowiło 7% wszystkich kosztów poniesionych przez ZUS w obszarze świadczeń z powodu chorób nowotworowych, patrz Ryc. 10 (Dylewska 2016).

Ryc. 10. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych.



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

2.3 Klasyfikacja

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzielą się na (Szczekliak 2016):

1. **raki niedrobnokomórkowe:** (80-90%)
 - płaskonabłonkowy (25-40%)
 - gruczolowy (40%)
 - wielkokomórkowy (10-15%)
2. **rak drobnokomórkowy** (10-20%).

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące **podtypy niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):**

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) - (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); główną przyczyną jest czynne lub bieme narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) - (zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy - najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy stosunkowo często występuje u kobiet.
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) - (z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym); zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogenego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc (Szczeklik 2016, AWA Xalkori).

2.4 Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występują często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Najczęstsze objawy raka płuca (kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej i spadek masy ciała) są zbieżne z objawami przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, co znacznie utrudnia wczesne rozpoznanie nowotworu płuca (MPZ). Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

Objawy podmiotowe

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów),

- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych),
- duszność (30-40%),
- ból w klatce piersiowej (25-35%),
- krwioplucie (15-30%),
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia,
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwięźlenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwięźlenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych,
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej,
- ból barku,
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdzia,
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego (Szczeklik 2016).

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuchu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczka, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie (Szczeklik 2016).

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny - ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skóry: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych,

niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia;

- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (Szczeklik 2016, AWA Tagrisso).

Objawy przedmiotowe

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych - nadobojczykowych oraz odległych - szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są także palce pałeczkowate (Szczeklik 2016).

Poniżej przedstawiono objawy raka płuca zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu oraz ogólne przedstawione w wytycznych PTOK.

Tab. 8. Objawy raka płuca (PTOK 2019).

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none">• Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących)• Duszność• Krwioplucie• Ból w klatce piersiowej• Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc• Chrypka• Zaburzenia połykania• Ból w barku• Zespół żyły głównej górnej• Zespół Hornera	<ul style="list-style-type: none">• Ból stawów• Ogólne osłabienie• Ubytek masy ciała• Podwyższenie ciepłoty ciała• Zaburzenia czucia powierzchniowego• Objawy zakrzepowego zapalenia żył• Inne objawy zespołów paranowotworowych

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolakoraka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia*, AAH) i gruczolakorak in situ (ang. *adenocarcinoma in situ*, AIS). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym) (Szczeklik 2016).

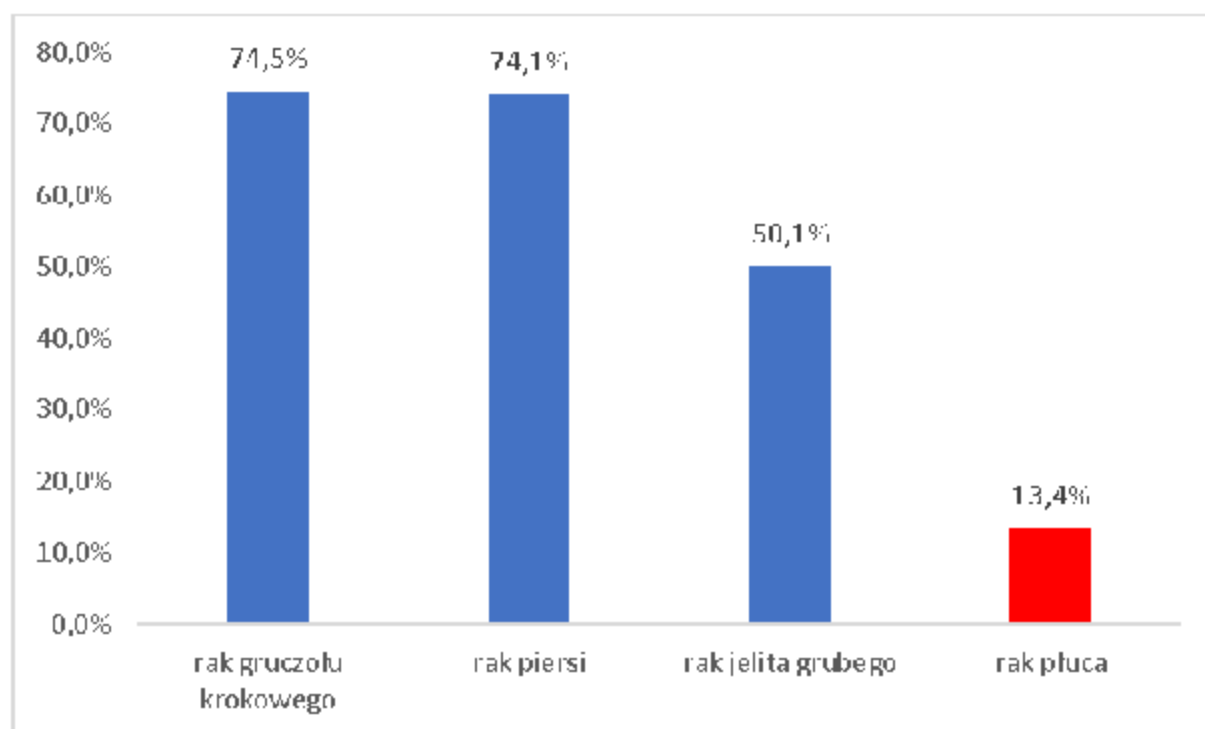
Rak wielkokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku (Szczeklik 2016).

2.4.1 Rokowanie

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych - wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 13,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, tj. raka piersi, raka gruczołu krokowego i raka jelita grubego (Didkowska 2015).

Złe rokowanie wynika głównie z późnego rozpoznania w związku z tym, że objawy pojawiają się często wówczas, gdy masa guza jest bardzo duża lub gdy rozwiną się przerzuty odległe. W związku z postępowaniem w leczeniu tego nowotworu w pierwszej dekadzie XXI wieku zaobserwowano wzrost przeżyć 5-letnich u mężczyzn i kobiet w Polsce odpowiednio z 10,8% do 11,9% oraz z 15,7% do 16,9% (MPZ). Według najnowszych danych wskaźniki przeżyć 5-letnich wynoszą 18,5% u kobiet i 12,6% u mężczyzn (Krzakowski 2019).

Ryc. 11. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Didkowska 2015).



Źródło: Raport HealthQuest 2017

Wskaźniki 5-letnich przeżyć populacyjnych obrazują poziom wyleczalności nowotworów złośliwych w populacji, a zatem są jednym z najważniejszych narzędzi do oceny efektywności walki z rakiem. Dzięki ujednoczonej metodologii ogólnoświatowego badania CONCORD 2 wskaźniki obliczone dla Polski można było porównać z innymi krajami Europy. Celem opracowania była ocena wyleczalności chorych na wybrane nowotwory w Polsce oraz w niektórych województwach na tle krajów europejskich. W Polsce u chorych na raka gruczołu krokowego (74%), piersi (74%), szyjki macicy (53%), okrężnicy (50%), odbytnicy (47%), jajnika (34%) i żołądka (19%) wskaźniki 5-letnich przeżyć należały do najniższych w

Europie. Natomiast u chorych na białaczki (49%) i **raka płuca (13%) przeżycia były na poziomie przeciętnych w Europie** (Bielska-Lasota 2016).

W niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium - stan sprawności i ubytek masy ciała. Rokowania zależą również od typu histologicznego - pacjenci z NDRP mają lepsze prognozy przeżycia niż chorzy z DRP (European Respiratory Society 2013).

Poniżej przedstawiono podsumowanie odsetków 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania raka płuca. Obecnie jedynie 15-30% chorych przeżywa 5 lat po chemoradioterapii (Peters 2019).

Tab. 5. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP.

Stadium	Biała Księga	ACS 2016***	Szczeklik 2015	Rzyman 2008 (leczenie chirurgiczne)
IA	50%	49%	60-80%*	66-80%
IB	43%	45%	60-80%*	53-65%
IIA	36%	30%	40-50%*	17-45%
IIB	25%	31%	40-50%*	27-38%
IIIA	19%	14%	15-25%*	15-20%
IIIB	7%	5%	ok. 10%	5-20%
IV	2%	1%	**	4-9%

* po doszczętnej resekcji mięszu płucnego;

** mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości;

*** oszacowano na podstawie danych pacjentów zdiagnozowanych w latach 1998-2000 pochodzących z bazy *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) - są to najnowsze dane pomimo stosunkowo dawnej diagnozy; w oszacowaniach nie uwzględniono zgonów, których bezpośrednią przyczyną nie był rak płuca.

2.5 Diagnostyka i rozpoznanie

Rak płuca może rozwijać się w świetle dużych oskrzeli (postać przywłękowa) lub obwodowo (typowe dla raka gruczołowego płuc). Do rozpoznania procesu dochodzi u 1/3 pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania, u dalszej 1/3 w stadium dużego zaawansowania lokoregionalnego, a u pozostałej 1/3 - w krwiopochodnym stadium rozsiewu (przerzuty do mózgu, kości, wątroby, drugiego płuca; MPZ).

Poniżej przedstawiono ogólne postępowanie w zakresie diagnostyki raka płuca.

Pierwsze podejrzenie guza płuca stwierdza się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej w dwóch projekcjach (MPZ, PTOK 2013).

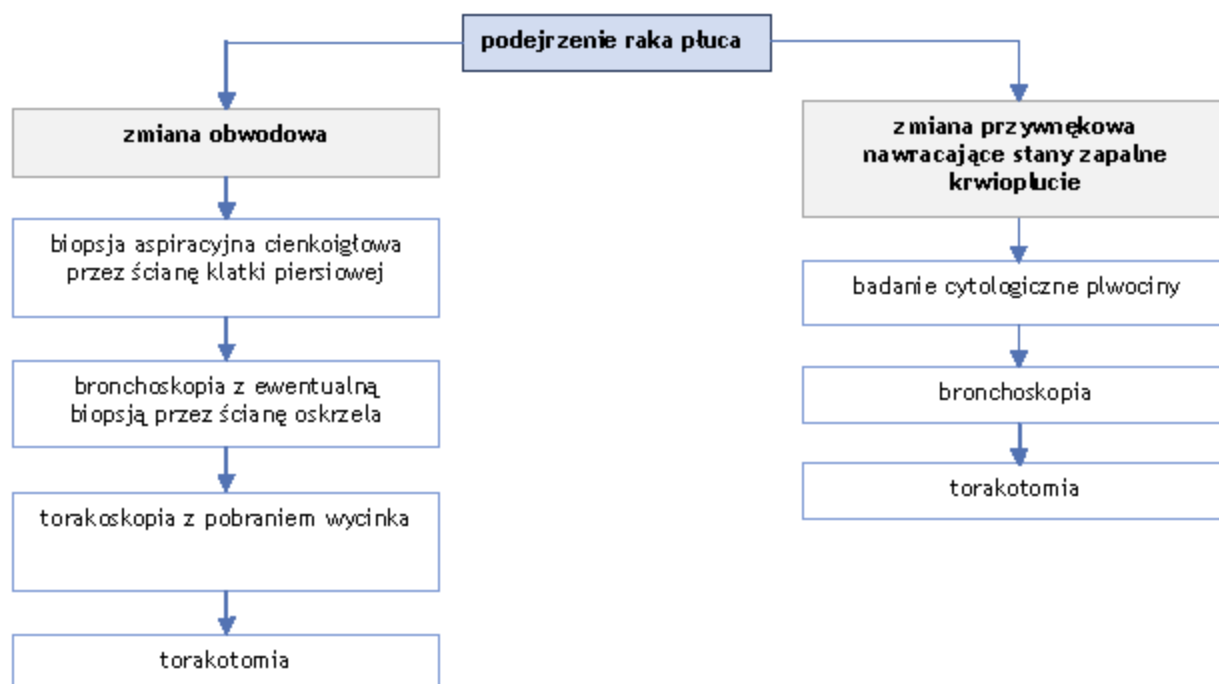
Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Na Ryc. 12 przedstawiono kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzyskania rozpoznania morfologicznego raka płuca (Szczeklik 2016).

Ocenę rozległości choroby dokonuje się poprzez badania obrazowe - tomografię komputerową klatki piersiowej i górnej części jamy brzusznej (MPZ, PTOK 2013). Zaawansowanie nowotworów płuc określa się wg klasyfikacji TNM - patrz 2.5.1.

Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka płuca

1. Badania obrazowe:
 - RTG klatki piersiowej - w projekcji PA i bocznej,
 - TK klatki piersiowej,
 - PET w skojarzeniu z TK,
 - MR - rzadko wykorzystywane, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta).
2. Badania morfologiczne:
 - badanie cytologiczne płwociny,
 - badanie płynu z jamy opłucnej,
 - bronchofiberoskopia,
 - biopsja przez ścianę klatki piersiowej,
 - biopsja endoskopowa pod kontrolą USG,
 - inne metody uzyskiwania materiału:
 - mediastinoskopia - wziemikowanie śródpiersia,
 - mediastinotomia,
 - wideotorakoskopia,
 - biopsja obwodowych węzłów chłonnych (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych),
 - torakotomia.
3. Badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi z rozmazem,
 - badanie ogólne moczu,
 - podstawowe badania biochemiczne oceniające wydolność wątroby i nerek (Szczeklik 2016).

Ryc. 12. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca (Szczeklik 2016).



2.5.1 Ocena zaawansowania

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60% chorych) wymagającym leczenia farmakologicznego (Krzakowski 2009). Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania patrz Ryc. 4.

Warunkiem racjonalnej kwalifikacji do leczenia jest dokładne ustalenie zaawansowania nowotworu. Zawsze należy wykonać tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej z podaniem środka cieniującego.

Badania oceniające zaawansowanie choroby w raku niedrobnokomórkowym: rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa mózgu i scyntygrafia kośćca u chorych z podejrzeniem przerzutów w tych narządach. W celu określenia zajęcia węzłów chłonnych w klatce piersiowej → PET/TK i/lub biopsja węzłów chłonnych pod kontrolą USG przez ścianę oskrzeli i/lub przełyku albo w czasie mediastinoskopii. Zasięg anatomiczny nowotworu określa się wg klasyfikacji przedstawionej w Tab. 9. (Szczeklik 2016).

Tab. 9. Klasyfikacja TNM (2017) w nie drobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2016).

Klasyfikacja TNM (2017) w nie drobnokomórkowym raku płuca	
guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale nieuwidoczony radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)

Klasyfikacja TNM (2017) w nie drobnokomórkowym raku płuca	
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub optucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T1(mi)	gruczolakorak minimalnie inwazyjny ^b
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm ^a
T1b	guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm ^a
T1c	guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm ^a
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy • naciekający optucną trzewną • guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio naciekający optucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przetyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych; przerzuty w węzłach nadobojczykowych
przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu <ul style="list-style-type: none"> • ogniska raka w optucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie optucnej lub jamie osierdzia^d
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^e
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach
^a Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.	
^b Pojedynczy gruczolakorak ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk.	
^c Guz T2 z tymi cechami jest klasyfikowany jako T2a, jeśli jego największy wymiar wynosi ≤ 4 cm lub jeśli nie można określić jego wielkości, a jako T2b - jeśli największy wymiar wynosi >4 cm, ale ≤ 5 cm.	

Klasyfikacja TNM (2017) w nie drobnokomórkowym raku płuca

^d Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

^e Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (cecha G) - patrz Tab. 10.

Tab. 10. Stopnie zaawansowania raka płuca i metody leczenia raka niedrobnokomórkowego (Szczekliak 2016, ESMO 2017).

Stopnie zaawansowania raka płuca (TNM z 2017 r.) i metody leczenia raka niedrobnokomórkowego				
Stopień	T	N	M	Metody leczenia
rak	x	0	0	-
stopień 0	is	0	0	
stopień IA1	1(mi)	0	0	leczenie operacyjne
	1a	0	0	
stopień IA2	1b	0	0	
stopień IA3	1c	0	0	
stopień IB	2a	0	0	
stopień IIA	2b	0	0	leczenie operacyjne uzupełnione chemioterapią
stopień IIB	1a, 1b, 1c	1	0	
	2a, 2b	1	0	
	3	0	0	
stopień IIIA	1a, 1b, 1c	2	0	radioterapia lub radiochemioterapia, u wybranych chorych leczenie operacyjne poprzedzone lub uzupełnione chemioterapią lub radioterapią
	2a, ab	2	0	
	3	1	0	
	4	0, 1	0	
stopień IIIB	1a, 1b, 1c	3	0	radioterapia lub radiochemioterapia
	2a, 2b	3	0	
	3	2	0	
	4	2	0	

Stopnie zaawansowania raka płuca (TNM z 2017 r.) i metody leczenia raka nie drobnokomórkowego				
Stopień	T	N	M	Metody leczenia
stopień IIIC	3	3	0	radiochemioterapia lub chemioterapia
	4	3	0	
stopień IVA	dowolny	dowolny	1a, 1b	chemioterapia, leczenie celowane, immunoterapia lub leczenie objawowe
stopień IVB	dowolny	dowolny	1c	

Prawidłowe określenie stopnia zaawansowania jest niezwykle istotne, ponieważ w dużym stopniu określa ścieżkę leczenia. **W tym kontekście należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla durwalumabu, tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania** (chorzy bez przerzutów odległych, ale z możliwymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, z dowolnym wymiarem guza, za wyjątkiem gruczolakoraka minimalnie inwazyjnego), może być nadal leczona **z zamiarem wyleczenia (tzw. leczenie radykalne; NICE)**. W przypadku progresji choroby do zaawansowanego przerzutowego NDRP możliwość wyleczenia jest tracona, następuje pogorszenie jakości życia i rokowania (patrz Ryc. 1; NICE). Po progresji do choroby przerzutowej (stadium IV) zamiar leczenia staje się paliatywny, pogarsza się jakość życia związana ze zdrowiem, a 5-letnie przeżycie spada do ok. 5% (ok. 6-krotnie w porównaniu do stadium III; SEER).

Stosowanie durwalumabu u chorych z nieresekcyjnym NDRP w stopniu III po radiochemioterapii ma potencjał leczenia radykalnego, które przedłuża przeżycie chorych, opóźniając progresję do nieuleczalnej choroby przerzutowej i związane jest z [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, dane Wnioskodawcy - patrz *Analiza kliniczna*).

2.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

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 (APD Tecentriq).

Wybór metody zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny (ryc. 11). **Poniżej wymieniono metody leczenia stosowane w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.**

1. Leczenie operacyjne metodą otwartą lub wideoskopową: metoda z wyboru w stadium I, II i części przypadków IIIA (we wczesnych stadiach alternatywą jest operacja wideoskopowa). Resekcja obejmuje najczęściej płat (lobektomia) lub rzadziej całe płuco (pneumonektomia) oraz regionalne węzły chłonne (alternatywą jest selektywne wycięcie wybranych węzłów ze wszystkich grup drenujących zajęty obszar płuca). U chorych

z cechą N2 (przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych po stronie zmiany) stosuje się radykalną radioterapię w połączeniu z chemioterapią lub (u wybranych chorych) operację poprzedzoną chemioterapią (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego: proste testy wysiłkowe (chodzenie po schodach, szybki marsz), gazometria krwi tętnicznej w spoczynku i po wysiłku, spirometria, ocena układu sercowo-naczyniowego (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

Leczenie skojarzone:

- radioterapia przedoperacyjna, zwykle łącznie z chemioterapią - u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta).
- radioterapia pooperacyjna - rozważyć u chorych po niedoszczętej resekcji, aczkolwiek wartość takiego postępowania nie została zweryfikowana.
- chemioterapia przedoperacyjna - u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, pod warunkiem uzyskania wstępnej regresji nowotworu (najczęściej chorzy w stopniu IIIA z cechą N2).
- chemioterapia pooperacyjna - u wybranych chorych po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących oraz w dobrym stanie ogólnym po zabiegu; rozpoczęcie w ciągu 6-8 tyg. po operacji (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

2. Radioterapia: rutynowo u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu zaawansowania (stadium IIIB i większość chorych IIIA) lub przeciwwskazań:

- radioterapia radykalna - u wybranych chorych z ograniczoną masą guza, bez przerzutów odległych, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową. Całkowita dawka promieniowania 60-66 Gy, w dziennych frakcjach 1,8-2,5 Gy, w 5-dniowym cyklu tygodniowym;
- skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zwiększa odsetek długotrwałych przeżyć kosztem nasilenia wczesnej toksyczności leczenia) - alternatywnie sekwencyjna chemioterapia z radioterapią;
- radioterapia stereotaktyczna - u chorych z nowotworem w I stopniu zaawansowania, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego;
- radioterapia paliatywna - postępowanie z wyboru u chorych z dolegliwościami towarzyszącymi guzowi pierwotnemu (ból, duszność, dysfagia, objawy zespołu żyły głównej górnej), z bolesnymi przerzutami w kościach oraz z nieoperacyjnymi objawowymi przerzutami w mózgu (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

3. Metody wewnątrzskrzelowe: rak miejscowo zaawansowany; brachyterapia, fototerapia, elektrokoagulacja, krioterapia, laseroterapia i protezy wewnątrzskrzelowe (stenty) (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

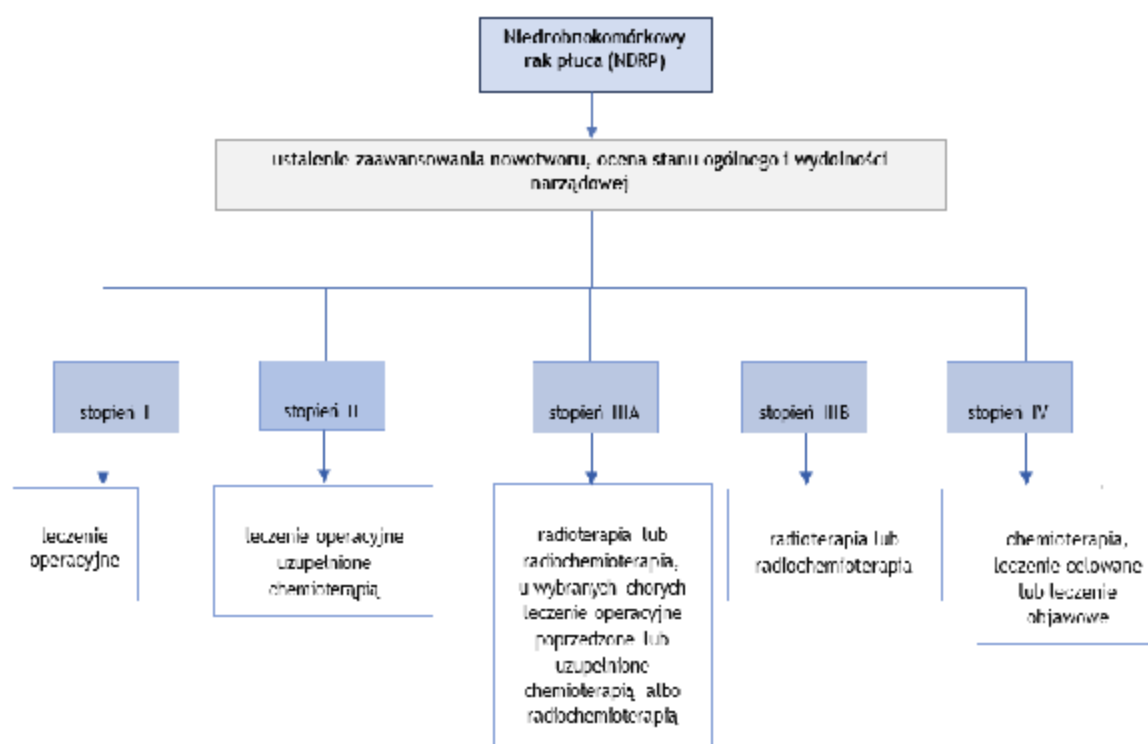
4. Chemioterapia: jako wyłączna metoda stosowana w leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiewem nowotworu (pod warunkiem dobrej sprawności, niewystępowania istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących). W pierwszorazowej chemioterapii stosuje się standardowo 2-lekowe schematy zawierające cisplatynę (lek z wyboru) lub

karboplatynę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel i docetaksel), gemcytabiną lub pemetrekselem (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

5. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane): inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib; stosuje się u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (w leczeniu pierwszego rzutu i w kolejnych rzutach choroby rozsianej) z mutacją genu EGFR w komórkach nowotworu. U chorych z rearanżacją genu ALK - doustny inhibitor kinazy ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib i in.). U chorych na niepłatkonabłonkowego raka płuca wykonaj dodatkowe badania genetyczne w celu wykrycia mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK (leki celowane w wyselekcjonowanych grupach chorych są skuteczniejsze od konwencjonalnej chemioterapii) (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

6. Immunoterapia: przeciwciała monoklonalne (durwalumab, atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i in.) blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligand (PD-L1) (Interna Medycyna Praktyczna 2018).

Ryc. 13. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stopnia zaawansowania choroby (Szczeklik 2016).



Ryc. 14. Miejsce leków obecnych w ramach programów lekowych leczenia NDRP (zgodnie z kryteriami włączenia do programów; Obwieszczenie MZ) i durwolumabu.

Stopień III	Stopień IV
leczenie durwolumabem u chorych nieoperacyjnych bez progresji po jednoczasowej CRT*	
Immunoterapia - atezolizumab i niwolumab w II linii bez względu na ekspresję PD-L1, bez mutacji*** - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia	Immunoterapia - pembrolizumab u pacjentów z ekspresją PD-L1>50%, bez mutacji***, atezolizumab i niwolumab w II linii bez względu na ekspresję PD-L1, bez mutacji**
leczenie celowane inhibitorami ALK/ROS1 u chorych z rearanżacją genu ALK (kryzotynib [#] lub alektynib) oraz inhibitorami EGFR-TKI u pacjentów z mutacjami EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib ^{##}) i potrójnym inhibitorem angiokinazy (nintedanib) - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia	leczenie celowane inhibitorami ALK/ROS1 u chorych z rearanżacją genu ALK (kryzotynib [#] lub alektynib) oraz inhibitorami EGFR-TKI u pacjentów z mutacjami EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib ^{##}) i potrójnym inhibitorem angiokinazy (nintedanib)

CRT - chemioradioterapia; * pozostałe leki stosowane w stopniu III zaawansowania dotyczą sytuacji z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia (ozymertynib stosowany jest po erlotynibie lub gefitynibie lub afatynibie, bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego); *** wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK; [#] również w przypadku rearanżacji genu ROS1; ^{##} mutacja T790M w genie EGFR.

Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać radioterapię (RTH) lub radiochemioterapię (RCTH) według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB (PTOK 2019).

Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II-IIIa można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1-3N3 i T4N2-3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i w tej grupie metodą z wyboru jest RTH lub RCTH. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Obecność płynu w jamie opłucnej lub osierdziu (potwierdzona badaniem cytologicznym materiału uzyskanego za pomocą punkcji lub torakoskopii) kwalifikuje obecnie nowotwór do stopnia M1 i stanowi wskazanie do leczenia według zasad obowiązujących w uogólnionej chorobie (PTOK 2019).

Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie RTH z CTH (RCTH) jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RTH. Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamienne większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności. Jednoczesną RCTH można stosować jedynie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących obiema metodami oraz możliwościami leczenia

powikłań. Do RCTH, zwłaszcza jednoczesnej, kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCTH (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć podanie 2-4 cykli CTH przed RTH, przy ścisłym monitorowaniu odpowiedzi. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT. RTH należy rozpocząć w ciągu 2-3 tygodni od zakończenia CTH (dłuższy odstęp zmniejsza efekt przedoperacyjnej CHT). W przypadku progresji należy zakończyć CHT i niezwłocznie rozpocząć RTH (PTOK 2019).

Stosowanie CHT przed lub po równoczesnej RCTH (leczenie indukujące lub konsolidujące) nie zwiększa skuteczności terapii, wiąże się natomiast z nasileniem działań niepożądanych i nie jest zalecane. Wyniki badania III fazy wykazały, że zastosowanie konsolidującej immunoterapii **durwalumabem** (monoklonalne przeciwciało blokujące ligand receptora PD1; programmed death 1) u chorych na NDRP w stopniu III z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją zmian w następstwie równoczesnej RCTH zmniejsza o 49% względne ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo (mediany czasu przeżycia wolnego od progresji – odpowiednio – 17 i 6 miesięcy) oraz ma znamienny wpływ na czas przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu o 32%; mediany – nieosiągnięta dla durwalumabu i 29 miesięcy dla placebo; przeżycie dwuletnie – odpowiednio 66% i 56%). Częstość ciężkich działań niepożądanych była podobna w obu grupach chorych (Antonia 2018). **Lek jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, ale w Polsce nie jest obecnie refundowany** (PTOK 2019).

Radykalna RTH stosowana wyłącznie lub w skojarzeniu z CHT obejmuje podanie dawki 60-66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8-2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Podwyższenie dawki powyżej 66 Gy nie przynosi korzyści klinicznej. Napromieniana objętość powinna obejmować obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wneki i śródpiersia. Zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT (planowanie na podstawie badania PET-TK, modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania). Napromienianie niezajętych grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwległych węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych, nie poprawia skuteczności i zwiększa toksyczność leczenia (PTOK 2019).

Przeciwwskazaniami do radykalnej RTH lub RCTH są: upośledzony stan sprawności (stopień 2. lub wyższy według skali WHO), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% wartości należnej w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia oraz współwystępowanie innych poważnych chorób (np. nasilona niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek). W wymienionych sytuacjach znajduje zastosowanie paliatywna RT lub CHT (PTOK 2019).

W ramach równoczesnej RCTH (postępowanie z wyboru) stosuje się cisplatynę (75-80 mg/m² – dzień 1.) w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (30 mg/m² – dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² – dzień 1.), paklitaksellem (200 mg/m² – dzień 1.). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania

cisplatyny można podać karboplatynę (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle CTH, zarówno w RCTH sekwencyjnej, jak i jednoczesnej, należy powtarzać w odstępach 21-dniowych (PTOK 2019).

U chorych z przeciwwskazaniami do RCTH można zastosować wyłączną RTH o założeniu radykalnym w dawce 60-66 Gy (30-33 frakcje). Dopuszczalne jest również zastosowanie hipofrakcjonowanej RT w schemacie 66 Gy/22 frakcje. Przeprowadzona ostatnio analiza badań z losowym doбором wskazuje jednak, że warunkiem korzyści z zastosowania hipofrakcjonowanej RT w skojarzeniu z CHT u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej RT, są dobry stan sprawności i przewidywany przynajmniej trzymiesięczny czas przeżycia. Decyzję o wyborze schematu frakcjonowania należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny ryzyka powikłań popromiennych (PTOK 2019).

Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu III C (NCI 2019):

- sekwencyjna lub jednoczasowa chemioterapia i radioterapia,
- zwiększanie dawek promieniowania w jednoczasowej chemioradioterapii,
- dodatkowe leczenie systemowe przed lub po jednoczasowej chemioterapii i radioterapii
 - w ramach dodatkowej terapii systemowej przed lub po jednoczasowej chemioradioterapii jako jedyną terapię wykazującą skuteczność wymieniono terapię konsolidującą durwalumabem,
- radioterapia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioradioterapii lub wymagający leczenia paliatywnego).

Opcje terapeutyczne w zakresie niedrobnokomórkowego raka płuca stopnia III zalecane w innych wytycznych przedstawiono w rozdziale 2.8.

W Tab. 11 przedstawiono leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w podziale na linie terapii zgodnie z programem lekowym B.6 (Załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ), natomiast w Tab. 12 zebrano informacje na temat stopnia zaawansowania choroby, w którym te leki są stosowane. Podsumowując, we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna w ramach dostępnych programów lekowych.**

Tab. 11. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w podziale na linie leczenia zgodnie z programem lekowym B.6.

Etap terapii	Brak mutacji [#] , ekspresja PDL1 \geq 50%	Mutacja genu EGFR	Rearanżacja genu ALK	Brak mutacji [#] , niezależnie od stopnia ekspresji PDL1	Brak do datkowych ograniczeń
I linia	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu - pembrolizumab (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy)	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu - erlotynib lub gefitynib lub afatynib	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu - kryzotynib* lub alektynib		
II linia		chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu - erlotynib lub gefitynib	chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu - kryzotynib*	chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu - niwolumab (w raku płaskonabłonkowym) lub atezolizumab (w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym)	chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu - nintedanib

Etap terapii	Brak mutacji [#] , ekspresja PDL1 \geq 50%	Mutacja genu EGFR	Rearanżacja genu ALK	Brak mutacji [#] , niezależnie od stopnia ekspresji PDL1	Brak do datkowych ograniczeń
		chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu - ozymertynib**	chorzy z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem - alektynib		
III linia			chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu - kryzotynib*		

[#] wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK; * również w przypadku rearanżacji genu ROS1; ** mutacja T790M w genie EGFR.

Tab. 12. Leki refundowane w poszczególnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca.

Lek	Stadium zaawansowania
erlotynib lub gefitynib lub afatynib	zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)
ozymertynib	progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , tj. stopień III i IV
kryzotynib lub alektynib	zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia
pembrolizumab	zaawansowanie kliniczne w stopniu IV – zaawansowanie kliniczne w stopniu IV
niwolumab lub atezolizumab	zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)
nintedanib	zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 16.07.2019 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- **Wytyczne polskie**
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; dostępne wytyczne z 2019 r.),
- **Wytyczne zagraniczne**
 - NCCN (National Comprehensive Cancer Network; dostępne wytyczne z 2019 r.),
 - NICE (National Institute for Health and Care Excellence; dostępne wytyczne z 2019 r. i ścieżki terapeutyczne z 2019 r.),
 - ESMO (European Society for Medical Oncology; dostępne wytyczne z 2017 r. [lub 2019 r. w przypadku przerzutowego NDRP - stopień IV zaawansowania]),
 - ACCP (American College of CHEST Physicians; dostępne wytyczne z 2013 r.),
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology; dostępne wytyczne z 2017 r. dotyczą albo NDRP operacyjnego w stopniach I-IIIa albo NDRP w stopniu IV, w związku z czym nie przedstawiono ich w poniższej tabeli [nie analizowano wytycznych sprzed 2010 r.]),
 - NCI (National Cancer Institute; dostępne wytyczne zaktualizowane w 2019 r.).

Wszystkie najnowsze wytyczne (tj. z 2019 r.: PTOK, NCCN, NICE, NCI) wskazują miejsce durwalumabu w leczeniu konsolidującym u pacjentów w III stadium niedrobnokomórkowego raka płuca po jednoczasowej radiochemioterapii:

- PTOK 2019: u chorych poddanych radykalnej **równoczesnej radiochemioterapii**, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem;
- NCCN 2019: durwalumab jest rekomendowany jako leczenie konsolidujące u pacjentów w III stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, w stopniu sprawności 0-1, u których nie doszło do progresji po ≥ 2 cyklach **radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii** (tj. **niezależnie od ekspresji PD-L1**); jest to spójne z warunkami rejestracji durwalumabu w USA (FDA);
- NICE: opcja leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP u dorosłych **z ekspresją PD-L1 na co najmniej 1% komórek nowotworowych** i bez progresji choroby po chemioradioterapii opartej na platynie (chorzy powinni być przed zastosowaniem DUR leczeni wcześniej **jednoczasową chemioradioterapią** opartą na platynie). Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 $\geq 1\%$, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu;

- NCI 2019: w ramach dodatkowej terapii systemowej przed lub po **jednoczasowej chemioradioterapii** jako jedyną terapię wykazującą skuteczność wymieniono terapię konsolidującą durwalumabem (tj. **bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1**).

Durwalumab stanowi jedyną opcję leczniczą wymienianą w wytycznych klinicznych jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

W pozostałych wytycznych nie wskazano miejsca durwalumabu w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych (ACCP 2013, ESMO 2017).

Należy zauważyć, że w ramach zestawienia zaleceń polskich (PTOK 2013) i międzynarodowych przeprowadzonego w raporcie AOTMiT na temat nowotworów płuc, w leczeni NDRP w stopniu IIIA i III B wymieniana jest również (jako jedyna opcja lecznicza) terapia durwalumabem (treść zalecenia: „*u chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu należy rozważyć zastosowanie uzupełniającej terapii durwalumabem*”; Zlecenie 89/2018).

Tab. 13. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych obowiązujących w terapii nie drobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca stopnia III (NDRP).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2019	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</p> <p>Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).</p> <p>Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub – w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii – wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60-66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).</p> <p>Chorzy na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłączonej radiochemioterapii (III, A).</p> <p>U chorych na miejscowo zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii (I, A).</p> <p>Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A).</p> <p>Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).</p> <p><u>U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem (I, A).</u></p>
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2019	<p>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP - terapia celowana:</p> <p>z uwrażliwiającymi mutacjami EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: afatynib, erlotynib, dakomitynib, gefitynib, ozymertynib • Kolejne linie: ozymertynib <p>z obecnością rearanżacji genu ALK</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotylinib • Kolejne linie: alektynib, brygatynib, cerytynib, lorlatynib <p>z obecnością rearanżacji genu ROS1</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • I linia: cerytynib, kryzotynib <p>z obecnością mutacji BRAF V600E</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: dabrafenib/ trametynib • Kolejne linie: dabrafenib/ trametynib <p>z obecnością fuzji genów NTRK</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia/kolejne linie: larotrektytib <p>z PD-L1 $\geq 1\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: pembrolizumab, (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed/pembrolizumab (niepłatkonablonkowy), karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab/atezolizumab (niepłatkonablonkowy), (karboplatyna lub cisplatyna)/(paklitaksel lub paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą)/pembrolizumab (płatkonablonkowy) <p>Leczenie po jednoczasowej chemioradioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Durwalumab jest rekomendowany jako leczenie konsolidujące u pacjentów w III stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, w stopniu sprawności 0-1, u których nie doszło do progresji po ≥ 2 cyklach radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (tj. niezależnie od ekspresji PD-L1; kategoria 1).</u>
NICE (NICE 2019)	<p>Leczenie systemowe zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca – niepłatkonablonkowy NDRP w stopniach IIIB i IV</p> <p>Mutacja EGFR-TK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afatynib, erlotynib i gefitynib jako leczenie początkowe • Ozymertynib po progresji (na EGFR TKI w I linii) u osób z mutacją EGFR T790M • Po progresji na afatynibie, erlotynibie, gefitynibie lub osimertynibie - pemetreksed + karboplatyna lub inna chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca pochodną platyny • U chorych bez natychmiastowej progresji po chemioterapii pemetreksed po pemetreksedzie oraz po innej chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej pochodną platyny • W przypadku progresji po I linii chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii <p>Rearanżacja genu ALK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W I linii leczenia systemowego kryzotynib, certynib lub alektynib • W przypadku progresji po kryzotynibie w I linii kryzotynib lub brygatynib jako leczenie II linii • Po progresji pemetreksed + karboplatyna lub inna chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca pochodną platyny

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych bez natychmiastowej progresji po chemioterapii pemetreksed po pemetreksedzie oraz po innej chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej pochodną platyny • W przypadku progresji po I linii chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii <p>PD-L1 \geq50% i brak mutacji genu lub białka fuzyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab lub skojarzenia z pembrolizumabem jako leczenie początkowe • Po progresji na pembrolizumabie pemetreksed + karboplatyna lub inna chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca pochodną platyny • U chorych bez natychmiastowej progresji po chemioterapii pemetreksed po pemetreksedzie oraz po innej chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej pochodną platyny • Po progresji po 1-liniowym leczeniu chemioterapią lub skojarzeniem z pembrolizumabem nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii <p>ROS1 - dodatni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib jako leczenie początkowe • Po progresji pemetreksed + karboplatyna lub inna chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca pochodną platyny • U chorych bez natychmiastowej progresji po chemioterapii pemetreksed po pemetreksedzie oraz po innej chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej pochodną platyny • W przypadku progresji po I linii chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii <p>Brak mutacji genu lub białka fuzyjnego i PD-L1 <50%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skojarzenia z pembrolizumabem, pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna lub inna chemioterapia dwuskładnikowa zawierająca pochodną platyny • U chorych bez natychmiastowej progresji po chemioterapii pemetreksed po pemetreksedzie oraz po innej chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej pochodną platyny • W przypadku progresji po I linii chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab i nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii • W przypadku progresji po terapii skojarzonej z pembrolizumabem nintedanib z docetaksem lub docetaksel w monoterapii <p>— Durwolumab po chemioradioterapii opartej na platynie: opcja leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP u dorosłych z ekspresją PD-L1 na co najmniej 1% komórek</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	nowotworowych i bez progresji choroby po chemioradioterapii opartej na platynie (chorzy powinni być przed zastosowaniem DUR leczeni wcześniej je dnoczasową chemioradioterapią opartą na platynie).
ESMO 2017	<p>Leczenie miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień III**</p> <p>Leczenie systemowe:</p> <p>W celu wyleczenia pacjenci powinni poddać się chemioterapii na bazie platyny (najlepiej cisplatynie) [I, A].</p> <p>Postać nieoperacyjna:</p> <p>Jednoczasowa chemioradioterapia (CRT) jest leczeniem z wyboru u pacjentów w stopniu IIIA i IIIB [I, A]; w przypadku braku możliwości zastosowania CRT skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne (chemioterapia a następnie radioterapia) [I, A].</p> <p>W przypadku braku przeciwwskazań, chemioterapia łączoną z radioterapią powinna bazować na cisplatynie [I, A].</p> <p>Większość badań porównawczych jednoczasowej CRT w z podawaniem sekwencyjnym wykorzystywało: cisplatynę + etopozyd, cisplatynę + alkaloid Vinca (zazwyczaj winorelbina), cisplatynę + pemetreksed (w przypadku raka niepłaskonabłonkowego). Przy podawaniu okołoperacyjnym kombinacje oparte na cisplatynie są uważane za leczenie z wyboru, przy braku przeciwwskazań [I, A].</p> <p>W stadium III w przypadku CRT należy podawać od 2 do 4 cykli jednoczesowej chemioterapii [I, A] (nie ma dowodów na dłuższe stosowanie chemioterapii w ramach indukcji lub konsolidacji). W okresie okołoperacyjnym zaleca się trzy do czterech cykli chemioterapii na bazie cisplatyny [I, A], zmierzając do całkowitej skumulowanej dawki cisplatyny równej co najmniej 300 mg / m² [II, B].</p> <p>Zalecane jest 60-66 Gy w 30-33 dziennych frakcjach dla jednoczasowej CRT [I, A]. Maksymalny całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 7 tygodni [III, B].</p> <p>W podejściach sekwencyjnych zaleca się podanie radioterapii przez krótki całkowity okres leczenia [I, A].</p>
ACCP 2013	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień III</p> <p>1. Nie zaleca się wyłącznej radioterapii u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania (z cechą N2-3) i w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1), kwalifikowanych do radykalnego leczenia (stopień zalecenia 1A). Rekomendowany sposób postępowania to chemioterapia na bazie platyny w połączeniu z radioterapią (60-66 Gy) (stopień zalecenia 1A).</p> <p>2. U chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania (z cechą N2-3), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1), z minimalną utratą masy ciała, kwalifikowanych do radykalnego leczenia, preferuje się jednoczasową chemioradioterapię w porównaniu z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>sekwencyjnym zastosowaniem obu metod (stopień zalecenia 1A). W ramach chemioterapii u tych chorych zaleca się schematy dwulekowe oparte na pochodnych platyny (stopień zalecenia 2C).</p> <p>3. Nie zaleca się profilaktycznego napromieniania mózgu u chorych w III stopniu zaawansowania (N2-3) NDRP z całkowitą odpowiedzią po chemioradioterapii (poza badaniem klinicznym; stopień zalecenia 2C).</p> <p>4. Nie należy stosować chemioterapii lub chemioradioterapii, a następnie leczenia operacyjnego u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania (N2-3), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) (stopień zalecenia 1C).</p> <p>5. U chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania (N2-3), w średnim stanie ogólnym (ECOG 2) lub zmniejszeniem masy ciała o ponad 10%, można rozważyć zastosowanie jednoczasowej chemioradioterapii po dokładnym uwzględnieniu potencjalnych korzyści i ryzyka związanego z takim leczeniem (stopień zalecenia 2C).</p> <p>6. Dla chorych w III stopniu zaawansowania (N2-3) z objawami NDRP, w złym stanie sprawności (ECOG 3-4), współwystępującymi innymi chorobami lub zaawansowaniem uniemożliwiającym radykalne leczenie, zaleca się zastosowanie paliatywnej radioterapii (stopień zalecenia 1C).</p> <p>7. Dyskretnie zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia u chorych z dyskretnym zajęciem węzłów chłonnych grupy N2 (IIIA) stwierdzonym w badaniach przedoperacyjnych leczenie powinien zaplanować zespół wielodyscyplinarny (stopień zalecenia 1C). U tych chorych zaleca się skojarzone leczenie (radykalną chemioradioterapię lub leczenie indukcyjne z następową operacją). Nie należy stosować radioterapii lub operacji jako samodzielnych metod (stopień zalecenia 1A). U tych chorych również nie zaleca się postępowania złożonego z operacji i uzupełniającej chemioterapii (poza badaniami klinicznymi) (stopień zalecenia 1C).</p> <p>8. U pacjentów z NSCLC poddawanych resekcji chirurgicznej zaleca się systematyczne pobieranie węzłów chłonnych śródpiersia lub całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia (stopień 1B).</p> <p>9. Zajęcie węzłów chłonnych grupy N2 stwierdzone przypadkowo podczas resekcji pomimo dokładnej diagnostyki przedoperacyjnej (stopień zaawansowania IIIA) i u których całkowita resekcja węzłów chłonnych i guza pierwotnego jest technicznie możliwa, sugeruje się zakończenie planowanej resekcji płuc i limfadenektomii śródpiersia (stopień 2C).</p> <p>10. Uzupełniające leczenie: u chorych na NDRP po resekcji R0, ze stwierdzonymi przypadkowo pomimo dokładnej diagnostyki przedoperacyjnej przerzutami w węzłach chłonnych grupy N2 (stopień zaawansowania IIIA), w dobrym stanie sprawności, należy poddać uzupełniającej chemioterapii na bazie platyny (stopień 1A); u tych chorych, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu miejscowego, zaleca się przeprowadzenie uzupełniającej radioterapii po zakończeniu pooperacyjnej chemioterapii (stopień zalecenia 2C); z kolei u chorych na NDRP ze stwierdzoną w badaniu pooperacyjnym cechą N2 (stopień zaawansowania IIIA) pomimo dokładnej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	diagnostyki przedoperacyjnej, po niedoszczętnym zabiegu chirurgicznym (operacja R1-2) zaleca się jednoczasową pooperacyjną chemioradioterapię (stopień zalecenia 2C).
NCI 2019	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IIIA, nieresekcyjny</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioradioterapii lub wymagający leczenia paliatywnego), • chemioradioterapia <ul style="list-style-type: none"> • w ramach dodatkowej terapii systemowej przed lub po jednoczasowej chemioradioterapii jako jedyną terapię wykazującą skuteczność wymieniono <u>terapię konsolidującą durwalumabem (wyniki niezawężone ze względu na ekspresję PD-L1).</u> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IIB i IIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencyjna lub jednoczasowa chemioterapia i radioterapia, • zwiększanie dawek promieniowania w jednoczasowej chemioradioterapii, • dodatkowe leczenie systemowe przed lub po jednoczasowej chemioterapii i radioterapii <ul style="list-style-type: none"> • w ramach dodatkowej terapii systemowej przed lub po jednoczasowej chemioradioterapii jako jedyną terapię wykazującą skuteczność wymieniono <u>terapię konsolidującą durwalumabem (wyniki niezawężone ze względu na ekspresję PD-L1).</u> • radioterapia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioradioterapii lub wymagający leczenia paliatywnego).

ALK - gen receptora kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase-positive gene); EGFR-TK - kinaza tyrozynowa receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor tyrosine kinase); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); * AWA Xalkori; ** nie analizowano chorych z postacią resekcyjną; *** MP NDRP.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowaną populację stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Uzgodnione z Ministrem Zdrowia wskazanie odpowiada populacji, w której przeprowadzono badania rejestracyjne PACIFIC (randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie kliniczne), przez co różni się od wskazania rejestracyjnego zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (tj. liganda receptora programowanej śmierci typu 1).

Opinia światowych agencji/urzędów rejestracyjnych

16 lutego 2018 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego NDRP w stopniu III zaawansowania, bez progresji choroby po jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) oraz bez względu na status ekspresji PD-L1 (FDA).

26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną decyzję na temat dopuszczenia do obrotu durwalumabu w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; EMA).

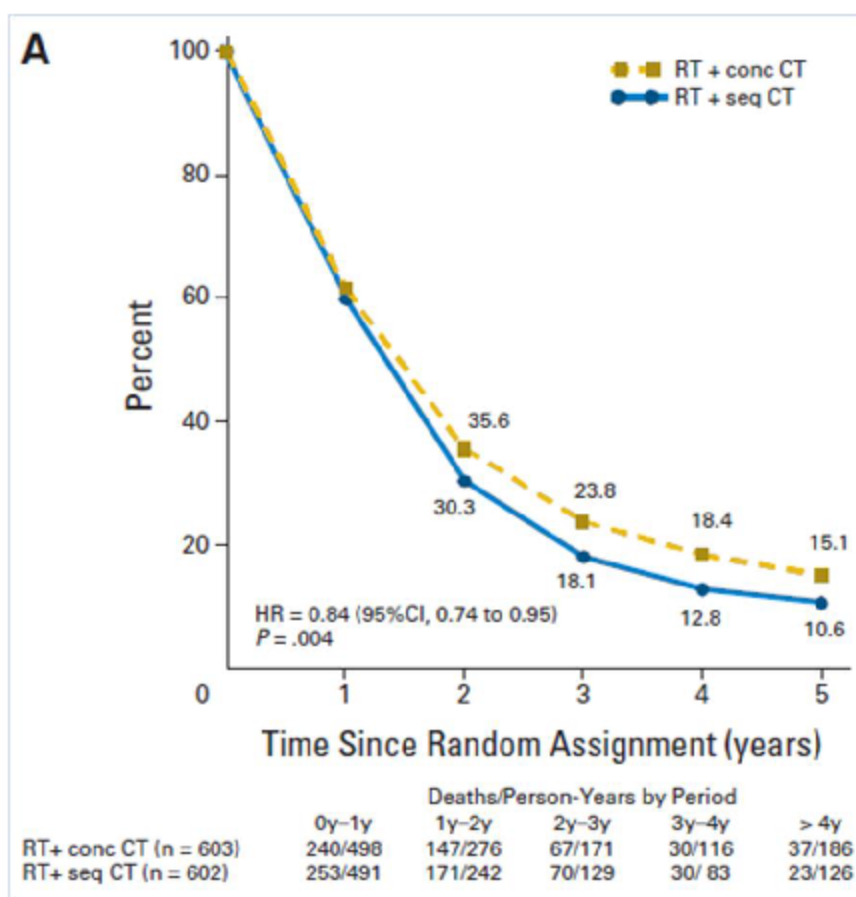
Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do PD-L1 $\geq 1\%$.

Należy podkreślić, iż zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jako kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jest zgodne z kryteriami włączenia do badania PACIFIC oraz z rekomendacjami klinicznymi (P TOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radiochemioterapia, ponieważ takie postępowanie u chorych nieoperacyjnym NDRP jest najbardziej skutecznym postępowaniem radykalnym tj. z największą szansą na wyleczenie. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2017 **jednoczasowa radiochemioterapia (z minimum dwoma cyklami chemioterapii) jest złotym standardem** w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania.

Ponadto, wyniki metaanalizy Auperin 2010 przeprowadzonej na podstawie oceny wyników 6 badań z randomizacją wykazały poprawę w zakresie wskaźnika 5-letniego przeżycia całkowitego na poziomie 4,5% po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii w stosunku do sekwencyjnego leczenia ($p=0,004$) - patrz rycina poniżej.

Jednoczasowa radiochemioterapia jest terapią z wyboru u chorych na NDRP, zapewniającą wyższy wskaźnik długoletnich przeżyć niż sekwencyjna radiochemioterapia. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego oraz prof. Dziadziuszko (Krzakowski Dziadziuszko 2019): „U chorych, którzy ukończyli radykalną równoczesową radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej należy rozważyć zastosowanie konsolidującej immunoterapii. Obecnie jedynym lekiem, który uzyskał rejestrację w tym wskazaniu jest durwalumab.”

Ryc. 15. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.



Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

Ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM² ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 $<1\%$ została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo.

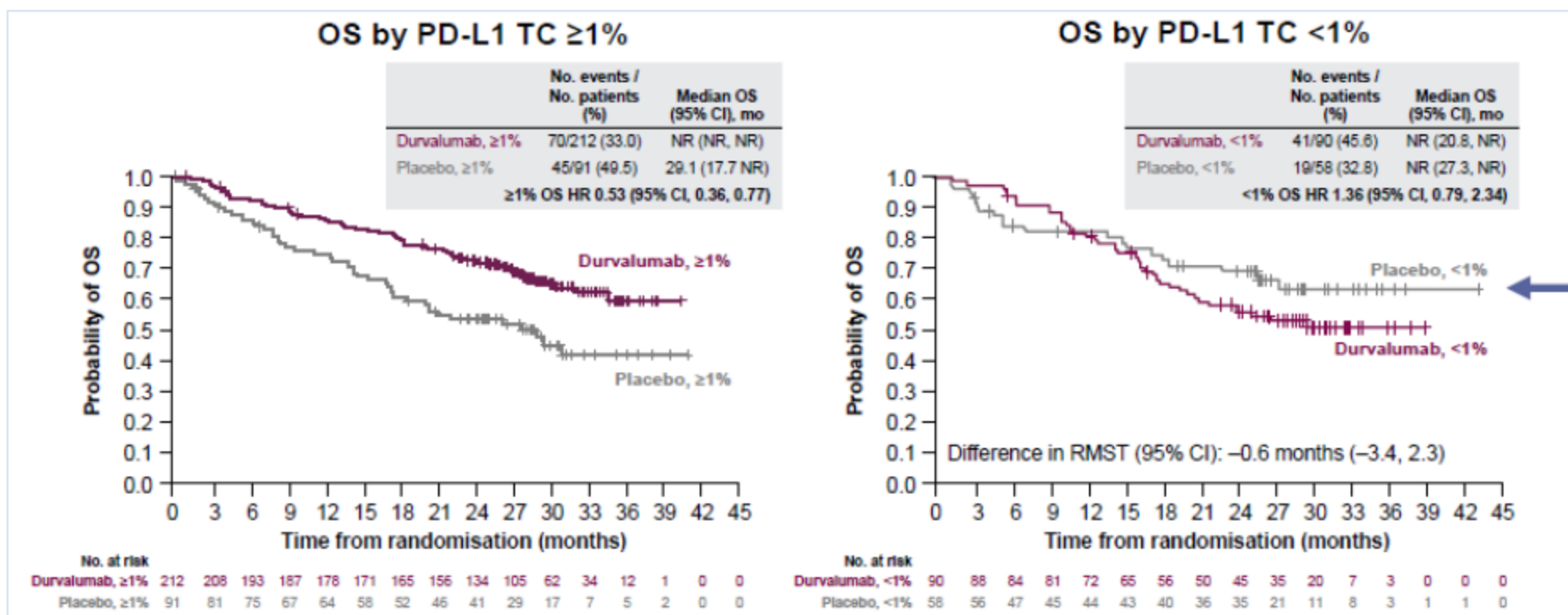
² medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

W związku z tym, że w badaniu PACIFIC nie przeprowadzono stratyfikacji w odniesieniu do PD-L1, charakterystyki w podgrupach chorych z różnym poziomem PD-L1 mogą się różnić i możliwa jest obecność czynników zakłócających. **Obserwuje się nadmierny efekt (ang. *over-performance*) w grupie kontrolnej w podgrupie z PD-L1 negatywnym w porównaniu z ITT**, co jest prawdopodobnie konsekwencją braku równowagi czynników rokowniczych/ prognostycznych, nieplanowanej analizy retrospektywnej i małej liczebności podgrupy (patrz rycina i tabela poniżej).

Tab. 14. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i [REDACTED])

Charakterystyka pacjentów	ITT		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 < 1%	
	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Durwalumab (N=212)	Placebo (N=91)	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)
Mężczyźni, n (%)	334 (70,2)	166 (70,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wieku, lata	63,0	62,6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Charakterystyka choroby, n (%)						
Stopień IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Histologia, n (%)						
Płaskonabłonkowy	224 (47,1)	102 (43,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niepłaskonabłonkowy	252 (52,9)	135 (57,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 16. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ i PD-L1 $< 1\%$ (Favre-Finn 2018).



- **W analizie wykonanej dla EMA istnieje również wysokie prawdopodobieństwo wyników fałszywie ujemnych.** Projekt badania miał na celu osiągnięcie korzyści w odniesieniu do OS na poziomie 27% (HR=0,73) w populacji ITT (moc 85%, alfa w teście dwustronnym = 0,025). Moc wykrywania korzyści w odniesieniu do OS w podgrupie PD-L1 negatywnej, z tylko 60 obserwowanymi zdarzeniami, jest niewystarczająca. W rzeczywistości, przy tej liczbie zdarzeń, przy użyciu alfa 0,025, moc 80% zostaje osiągnięta tylko dla korzyści wynoszącej co najmniej 57% (HR=0,43), co jest nieuzasadnionym wysokim celem (Peters 2019).
- **Potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 \geq 1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1.**

Francuski HAS stwierdził umiarkowaną korzyść dodaną dla wskazania durwalumab w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na \geq 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Co istotne, HAS zwraca uwagę na wyższość preparatu Imfinzi® w populacji ITT, tj. niezależnie od progu ekspresji PD-L1, w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych, OS i PFS w porównaniu z placebo i akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo braku danych długoterminowych. HAS stwierdza również, że dane kliniczne dedykowane były populacji nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1 (pochodzą od pacjentów włączonych do badania niezależnie od ich statusu PD-L1) i dlatego niemożliwe było oszacowanie skuteczności durwalumabu w podgrupach z ekspresją PD-L1, w analizach typu post-hoc (HAS Imfinzi). **W odniesieniu do chorych z poziomem ekspresji PD-L1 $<$ 1%, HAS podkreślił, że ze względu na ograniczenia metodologiczne (nieplanowana analiza typu post-hoc w podgrupie pacjentów z PD-L1 $<$ 1%) nie jest możliwe stwierdzenie, że leczenie durwalumabem nie przynosi korzyści w podgrupie pacjentów z PD-L1 $<$ 1%.**

W podsumowaniu rekomendacji HAS stwierdza, że ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, należy rozważyć celowość wprowadzenia tymczasowego stosowania (fr. *Recommandation Temporaire d'Utilisation* (RTU)) dla durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian molekularnych (np. EGFR, ALK), u których nie doszło do progresji po radiochemioterapii opartej na platynie, w przypadku ekspresji PD-L1 $<$ 1% lub gdy wynik tego oznaczenia nie jest dostępny. W związku z powyższym HAS zwróci się o wydanie rekomendacji dla populacji z PD-L1 $<$ 1% oraz nieznanym poziomie ekspresji PD-L1.

Podobnie jak HAS we Francji, INESSS w Kanadzie uznał, że dostępne dane z badania PACIFIC nie uzasadniają wykluczenia populacji ze względu na ich stan ekspresji PD-L1 i pozytywna rekomendacja (uwarunkowana zmniejszeniem obciążeń ekonomicznych) dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie

chemioterapii opartej na platynie nie została ograniczona do poziomu ekspresji PD-L1 (INESSS Imfinzi).

Z kolei w Holandii uznano skuteczność durwalumabu w populacji ITT (tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1; wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po chemioterapii na bazie platyny i radioterapii) oraz wiarygodność i jakość przeprowadzonej analizy ekonomicznej (Zorginstituut Nederland Imfinzi).

Z kolei NICE wydało pozytywną rekomendację dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie w zawężonej populacji chorych do ekspresji PD-L1 \geq 1% i stosowanej wcześniej jednoczasowej chemioradioterapii. Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 \geq 1%, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).

- **Decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie.



- Wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).
- **Stanowisko ekspertów w sprawie radiochemioterapii o założeniu radykalnym wskazuje miejsce terapii konsolidującej durwalumabem bez ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (Krzakowski Dziadziuszko 2019).**

2.8.1 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stapień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku została określona na podstawie danych literaturowych dotyczących populacji polskiej i danych Wnioskodawcy.

W związku z dużą dynamiką choroby i miejscem stosowania durwalumabu (po radiochemioterapii przed progresją choroby) liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie zachorowalności a nie chorobowości w raku płuca (zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka przedstawionej w analizie weryfikacyjnej do Zlecenia 124/2017; AWA Keytruda). Liczbę zachorowań przyjęto na 23 tys. osób zgodnie z tegoroczną prezentacją profesora Krzakowskiego (Krzakowski 2019). Założono, że wartość ta nie zmienia się w kolejnych latach analizy wpływu na budżet (patrz Analiza wpływu na budżet), jako iż liczba zachorowań i zgonów jest zbliżona (patrz Tab. 3 i Tab. 4 w rozdz. 2.2.1; KRN).

Tab. 15. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2015 (KRN).

Populacja	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Zachorowania	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196
Zgony	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812

NDRP stanowi 85% przypadków wszystkich raków płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (MPZ, HealthQuest 2016, AWA Keytruda, AWA Tecentriq, Szczelik 2016, American Cancer Society 2016), tj. ok. 20 tys. chorych.

Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP wynosi ok. 30% zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski (patrz tabela poniżej; MPZ, Wojciechowska 2018, Krzakowski 2019), w związku z czym liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego zaawansowania) NDRP oszacowano na ok. 6 tys. rocznie, co jest zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w prezentacji profesora Krzakowskiego na temat liczby chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania (Krzakowski 2019).

Tab. 16. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).

Stadium zaawansowania	2010	2011	2012
I	4%	5%	6%
II	12%	12%	12%
III*	31%	30%	29%
IV	52%	53%	53%

* do analizy przyjęto średnią z tych lat, tj. 30%.

Przyjęto, że około połowa (50%; tj. 3 tys.) chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania ma wskazania do radiochemioterapii zgodnie z prezentacją profesora Krzakowskiego (Krzakowski 2019).

Obecnie, w oparciu o dane przedstawione w ramach prezentacji profesora Krzakowskiego, u ok. 1500 z 3 tys. chorych (50%) jest możliwość zastosowania równoczesnej radiochemioterapii a rzeczywiste wykorzystanie równoczesnej radiochemioterapii ma miejsce jedynie u ok. 250 chorych (8%; Krzakowski 2019).

W przypadku wariantu minimalnego w I roku analizy przyjęto 8,33% zgodnie z obecną sytuacją (Krzakowski 2019),
 W wariantcie maksymalnym przyjęto w II roku wartość 50% (maksymalna wartość zgodnie z obecną sytuacją wg Krzakowski 2019),

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ramach jednoczasowej radio-chemioterapii zaleca się stosowanie pochodnych platyny (PTOK 2019), stąd założono, że odsetki te odpowiadają chorym leczonym jednoczasową radio-chemioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny.

Liczbę wszystkich chorych, u których durwalumab mógłby być potencjalnie stosowany (tzw. potencjał rynku) oszacowano w oparciu o odsetek pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny).

Odsetek pacjentów leczonych durwalumabem (pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające, BSC) w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego, PL) . Liczebność populacji docelowej dla durwalumabu w ramach wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet oszacowano na (patrz tabela poniżej):

- chorych w I roku od wprowadzenia do PL,
- chorych w II roku od wprowadzenia do PL.

Tab. 17. Szacowanie wielkość populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10)	Ok. 23 tys.	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	Ok. 20 tys. (85%)	AWA do Zlecenia 124/2017, AWA do Zlecenia 16/2018, Szczeklik 2016, American
Liczba (odsetek) pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień III klinicznego)	Ok. 6 tys. (30%)	MPZ - średnia z lat 2010-2012 (wartość zaokrąglona), Wojciechowska 2018,
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych radio-	Ok. 3 tys. (50%)	Krzakowski 2019
Liczba (odsetek) pacjentów z nieoperacyjnym NDRP leczonych jednoczasowo radio-chemioterapią (z zastosowaniem pochodnych platyny)	MIN: 250 (8,33%) w I rok/ w II roku MAX: w I rok/1500 (50%) w II roku	BC: założenia Wnioskodawcy, WNI i MAX: Krzakowski 2019 (opis w tekście) i założenia Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba (odsetek) pacjentów leczonych durwalumabem* docelowo - w kolejnych latach od refundacji (tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie durwalumabem w danym roku w ramach programu lekowego)	[REDACTED]	[REDACTED]

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet; MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * pozostali chorzy będą poddani obserwacji lub zostanie zastosowane najlepsze leczenie wspomagające (BSC); ** założono stopniowe osiaganie nasycenia rynku durwalumabem.

3 Interwencja

Leczenie chorych na NDRP zależne jest od możliwości operacji i sprawności fizycznej chorych, z lobektomią określaną jako leczenie pierwszego wyboru (NICE, NICE 2019). Jednakże z różnych względów nie wszyscy mogą poddać się operacji. Odsetek pacjentów w Polsce z nowotworem w stadium III poddawanych leczeniu chirurgicznemu wynosi jedynie ok. 15% (ok. 30% otrzymuje radioterapię a ok. 60% chemioterapię; MPZ). Zgodnie z wytycznymi europejskimi w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP (stoper III) leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej chemioradioterapii skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne; ESMO 2017). Z kolei u chorych po radiochemioterapii nie wskazywano do niedawna żadnej aktywnej opcji leczniczej a jedynie aktywny nadzór / aktywna obserwacja.

16 lutego 2018 r. amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w leczeniu nieoperacyjnego NDRP w stopniu III zaawansowania, bez progresji choroby po jednoczasowej chemio- (z zastosowaniem pochodnych platyny) i radioterapii (FDA).

26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną decyzję na temat dopuszczenia do obrotu durwalumabu w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; EMA).

Durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po chemioradioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Leki aktualnie refundowane w ramach programu lekowego, tj. potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, stosowane są w innych populacjach chorych (patrz dalej, oraz rozdz. 2.7 i 0; NCCN 2017, Obwieszczenie MZ), stąd **durwalumab stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy nie mają innej opcji terapeutycznej.**

Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) **u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, bez progresji po radiochemioterapii** (NICE, Antonia 2017, Antonia 2018). W badaniu klinicznym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, CSR – patrz Analiza kliniczna).

Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego

(EMA). Pomimo ograniczenia w czasie stosowania durwalumabu do maksymalnie 12 miesięcy, efekty leczenia obserwowane są znacznie dłużej (mediana PFS zgodnie z wynikami drugiej analizy okresowej badania PACIFIC wyniosła 17,2 miesiąca w ramieniu durwalumabu; Antonia 2018). Ograniczenie czasu leczenia durwalumabem przekłada się na przewidywalny maksymalny wpływ na budżet płatnika.

Miejsce durwalumabu w leczeniu III stopnia obrazuje rycina 2. **Leki refundowane obecnie w ramach programów lekowych leczenia NDRP**, tj potrójny inhibitor angiokinazy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib lub alektynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, **stosowane są w innych populacjach – stopniu III, ale z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia, albo w stopniu IV.**

Ze względu na wykazaną skuteczność w leczeniu pacjentów (Antonia 2017, Antonia 2018), durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemioterapii.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 18 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Imfinzi.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi®.

Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Imfinzi® (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 120 mg/2,4 mL (50 mg/mL), kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym 500 mg/10 mL (50 mg/mL), kod EAN zgodnie z wnioskiem refundacyjnym
Kod ATC i nazwa grupy	L01XC28 durwalumab
Substancja czynna	durwalumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny
Dawkowanie	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym. Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów z podejrzeniem progresji do czasu potwierdzenia progresji choroby.

	Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. <i>Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.</i>
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 19 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 21 września 2018 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka, EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Durwalumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.
Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedłoży pierwszy okresowo aktualizowany raport bezpieczeństwa dotyczący tego produktu w czasie do 6 miesięcy po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p>

3.1.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.1.2 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

3.1.1.3 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo durwalumabu (10 mg/kg) było oceniane w badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, którzy ukończyli leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii podawanej jednoczasowo z radioterapią w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego. W tej populacji pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były kaszel (40,2% vs. 30,3% w grupie placebo), infekcje górnych dróg oddechowych (26,1% vs. 11,5% w grupie placebo) oraz wysypka (21,7% vs. 12,0% w grupie placebo). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% vs. 5,6% w grupie placebo). Łączna częstość występowania działań niepożądanych o nasileniu stopnia 3 lub 4 wynosiła 12,8% w grupie leczonych lekiem IMFINZI vs. 9,8% w grupie placebo.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu PACIFIC, na podstawie częstości występowania danego typu działania niepożądanego bez względu na przyczynę ustaloną przez badacza. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tab. 20. Działania niepożądane występujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc (Imfinzi C1PL).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, (%)		Stopień 3-4, (%)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często	26,1	0,4
	zapalenie płuc	Bardzo często	17,1	6,5

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, (%)		Stopień 3-4, (%)
	zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej	Często	3,6	0
	kandydoza jamy ustnej	Często	3,2	0
	grypa	Często	2,5	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Bardzo często	11,6	0,2
	Nadoczynność tarczycy	Często	8,2	0
	Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	0,2	0
	Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,2	0,2
	Niedoczynność przysadki/zapalenie przysadki	Rzadko	<0,1	<0,1
	Moczówka prosta	Rzadko	<0,1	<0,1
Zaburzenia serca	zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko	<0,1	<0,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel/kaszel mokry	Bardzo często	40,2	0,6
	Zapalenie płuc	Bardzo często	12,6	1,7
	Dysfonia	Często	3,8	0
	Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	18,3	0,6
	Ból brzucha	Bardzo często	10,1	0,4
	Zapalenie jelita grubego	Często	1,1	0,2
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	6,1	1,9
	Zapalenie wątroby	Niezbyt często	0,6	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często	21,7	0,6
	Świąd	Bardzo często	12,4	0
	Zapalenie skóry	Często	1,5	0
	Nocne poty	Często	2,3	0
	Ból mięśni	Często	8,0	0,2

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, (%)		Stopień 3-4, (%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,4	0
	Zapalenie wielomięśniowe	Rzadko	<0,1	<0,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	4,6	0,2
	Dyzuria	Często	2,3	0
	Zapalenie nerek	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	14,7	0,2
	Obrzęk tkanek obwodowych	Często	7,8	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często	1,9	0

3.1.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Imfinzi® (durwalumab) nie jest objęty refundacją.

3.1.2.1 Warunki refundacji

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego.

Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	████████████████████ ████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	████████████████████ ████████████████████

Tab. 22. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny
--	---

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>1.2. zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;</p> <p>1.3. chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii - stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania;</p> <p>1.4. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek - utrata włosów);</p> <p>1.5. stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;</p> <p>1.6. wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>1.8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym).</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
---	--

Określenie czasu leczenia durwalumabem	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>(1). zasadami określonymi w punktach 2.1, 2.2 i 2.3;</p> <p>oraz</p> <p>(2). kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1 Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>(1) przed leczeniem - w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii;</p> <p>(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>3.1. wystąpienie progresji choroby - potwierdzonej w badaniu obrazowym - i ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany;</p> <p>3.2. pogorszenie - istotne klinicznie - stanu chorego bez cech progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events - version 4.03.);</p> <p>3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub</p>

	<p>zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. wystąpienie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 2.1.;</p> <p>3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.8. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>3.9. po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku).</p>
<p>Schemat dawkowania i sposób podawania leków</p>	<p>Dawkowanie durwalumabu w programie i modyfikowanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji refundacyjnej.</p>
<p>Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia glukozy; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH; 10) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p>	<p>Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia glukozy; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

	<p>7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>8) oznaczenie T3, T4 i TSH;</p> <p>9) EKG.</p> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-tygodniowych (wyjątek - badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-tygodniowych (wyjątek - badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p> <p>Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia:</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza - wykonywane co 3 miesiące;</p> <p>2) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych - SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).</p>

3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny), w ramach programu lekowego.

Durwalumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do durwalumabu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do**

durwalumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Obecnie istniejący program lekowy leczenia NDRP (B.6) nie odpowiada wnioskowanemu wskazaniu, tj. leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz Tab. 11 i Tab. 12 w rozdz. 2.6).

Durwalumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie durwalumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

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

[Redacted content]

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.					

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.					

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.					

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.						

3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Imfinzi w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca> oraz <https://www.inesss.qc.ca/en/home.html>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, 2019	<p>Durwalumab w monoterapii w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny</p> <p>Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 $\geq 1\%$, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).</p>	<p>Durwalumab jest rekomendowany do stosowania w ramach Funduszu Walki z Rakiem (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>) we wnioskowanym wskazaniu z nałożeniem następujących warunków: chorzy leczeni byli wcześniej jednoczasową chemioradioterapią na bazie platyny oraz przestrzegane są warunki umowy <i>Managed access agreement</i> (obniżona cena leku).**</p>
SMC, 2019	<p>Durwalumab w monoterapii w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	
AWMSG, 2019	Durwalumab w monoterapii w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Ocena zawieszona ze względu na trwającą ocenę NICE
NCPE	Durwalumab w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Nie odnaleziono rekomendacji (zaleca się wykonanie pełnego HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kosztowej durwalumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia)
HAS, 2019	Durwalumab w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	<p>HAS stwierdził umiarkowaną korzyść dodaną dla analizowanego wskazania (kolumna po lewej).</p> <p>HAS zwraca uwagę na wyższość preparatu Imfinzi® w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, OS i PFS w porównaniu z placebo i akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo braku danych długoterminowych, w populacji ITT, tj. niezależnie od prognozy ekspresji PD-L1, a także niemożliwość oszacowania efektu w podgrupach ze względu na ekspresję PD-L1 ze względu na charakter analiz post-hoc.</p> <p>W podsumowaniu rekomendacji HAS stwierdza, że ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, należy rozważyć celowość wprowadzenia tymczasowego stosowania (fr. <i>Recommandation Temporaire d'Utilisation</i> (RTU)) dla</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian molekularnych (np. EGFR, ALK), u których nie doszło do progresji po radiochemioterapii opartej na platynie, w przypadku ekspresji PD-L1 <1% lub gdy wynik tego oznaczenia nie jest dostępny. W związku z powyższym HAS zwróci się o wydanie rekomendacji dla populacji z PD-L1<1% oraz nieznanym poziomie ekspresji PD-L1.
Zorginstituut Nederland, 2019	Durwalumab w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których nie doszło do progresji po chemioterapii na bazie platyny i radioterapii.	Komisja uznała skuteczność leku i znaczenie dla chorych, jednakże w związku z oszacowanym obciążeniem budżetowym oraz możliwością stosowania durwalumabu we wcześniejszych liniach konieczne są negocjacje cenowe i umowy podziału ryzyka przed wprowadzeniem do refundacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019	Durwalumab w leczeniu podtrzymującym w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Rekomendacja pozytywna
IQWiG, 2019	Durwalumab w leczeniu podtrzymującym w miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	IQWiG dokonało oceny pozytywnej (na temat korzyści dodanej z leczenia) wykorzystywanej następnie przez G-BA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej
Australian Government Department of Health, 2019	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH, 2019	Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP po	Pozytywna rekomendacja pERC pod warunkiem polepszenia opłacalności

- o **erlotynib lub gefitynib** (I lub II linia leczenia) **lub afatynib** (I linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
 - o **ozymertynib** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP;
 - o **kryzotynib** (I, II, III linia leczenia) **lub alektynib** (I linia leczenia lub po niepowodzeniu terapii kryzotynibem) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
 - o **pembrolizumab** (I linia leczenia - chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) - kryterium włączenia: zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
 - o **niwolumab lub atezolizumab** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV).
 - o **nintedanib** (II linia leczenia) - kryterium włączenia: zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV).
- w ramach **chemioterapii** w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są inne, głównie starsze, opcje lecznicze: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreatyd, paklitaksel, pemetreksed³, topotekan⁴, winkrystyna oraz winorelbina.

³ W NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych: w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

⁴ Doustnie i wstrzyknięcie.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (Rozporządzenie MZ 2012).

4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Durwalumab stanowi jedyną opcję leczniczą wymienianą w wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 2.7) jako leczenie uzupełniające u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna** (patrz rozdz. 3.1.2.4).

Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.

Zgodnie z aktualnymi zapisami dostępnego programu lekowego po radiochemioterapii nie można stosować leków takich jak (patrz rozdz. 3.1.2.5):

- erlotynib lub gefitynib lub afatynib,
- ozymertynib,
- kryzotynib lub alektynib,
- pembrolizumab,
- niwolumab lub atezolizumab,
- nintedanib.

Brak jest więc nowych opcji terapeutycznych dla chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Dodatkowo w kolejnych liniach leczenia mogą być jedynie stosowane leki z katalogu chemioterapii.

4.1.2 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w **leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca**.

Tab. 27. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT we wskazaniu nie drobnokomórkowy rak płuca (AOTMiT BIP).

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Alecensa, alectynib, tabletki à 150 mg, we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK (ICD-10: C34.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku</p> <p>Opini Prezesa nr 29/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r.</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Gruczolakorak płuca, będący niedrobnokomórkowym rakiem płuca, jest chorobą o bardzo złym rokowaniu. Mediana czasu przeżycia chorych z rozszew gruczolakorak płuca (stoper IV) nie przekracza roku. Skuteczność kliniczna i praktyczna Oceniona na podstawie przejściowej (interim) analizy badania randomizowanego ALUR jest w tym wskazaniu duża. Bezpieczeństwo stosowania Większe niż komparatora - klasycznej chemioterapii. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania Jeszcze niemożliwa do oceny, lecz wydaje się być duża. Konkurencyjność cenowa Nie dotyczy - brak zbliżonej technologii. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców Całkowity koszt terapii (3-miesięczna terapia) - (...) zł.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Na tym etapie choroby alternatywę stanowi klasyczna chemioterapia, lecz jej skuteczność jest mała. Główne argumenty decyzji Wcześniejsza rekomendacja AOTMiT nr 94/2018 z dnia 12 października 2018 r., dotycząca wskazania szerszego niż</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Alecensa (alectynib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8). Wyniki analizy klinicznej (badanie ALUR) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych są niedojrzałe. Zarówno dla PFS jak i OS nie osiągnięto zakładowej przy projektowaniu badania liczby zdarzeń, umożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej, co ogranicza wnioskowanie co do ostatecznego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskiwany efekt kliniczny. Ponadto w badaniu dopuszczalne było przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami po stwierdzeniu progresji choroby, co może mieć wpływ na wyniki dot. przeżycia całkowitego. Warto również wskazać, że wytyczne kliniczne wskazują na alectynib jako opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	wnioskowane, brzmiała: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)«, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka”. Uwaga Rady Istotnym problemem jest wysoki koszt terapii.	
Alecensa, alectinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN 5902768001143, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) - I linia leczenia		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2018 z dnia 8 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 12 października 2018 r.</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem obniżenia ceny leku</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„Alektynib jest lekiem, który powinien być wykorzystywany w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP, u których wykryto obecności rearanżacji ALK. Należy podkreślić, że znaczny odsetek odpowiedzi na ten lek odnotowano również w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu. Wszystkie odnalezione rekomendacje (NICE 2018, SWC 2018 i CADTH 2018) odnoszą się pozytywnie do stosowania i finansowania leku Alecensa w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP. Należy jednak podkreślić, że wszystkie wymienione rekomendacje zwracają również uwagę na znaczne koszty tej terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.</p> <p>Zdaniem Rady, przesłanki farmakoekonomiczne najbardziej uzasadniałyby refundację ALK w drugiej linii leczenia, jednak pod warunkiem, dostępności kryzotyningu w pierwszej linii leczenia. Przemawiają za tym wyniki badania ALEX, w którym brak było zysku w zakresie przeżyć całkowitych, w przypadku stosowania ALK w pierwszej linii leczenia, w porównaniu z kryzotyningiem. Większość towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie w pierwszej linii leczenia</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„(...)Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe). (...)Należy także podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest kryzotyning. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK - alektynib i certynib, uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotyningu oraz certynibu. Niemniej jednak obecnie kryzotyning nie jest refundowany w ramach I linii leczenia w Polsce, zatem technologią alternatywną dla alektynibu jest chemioterapia. Warto także podkreślić, że wyniki porównania bezpośredniego alektynibu i kryzotyningu wskazują na istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w ramieniu alektynibu, co uzasadnia możliwość stosowania tej terapii w ramach I linii leczenia.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. (...)</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	kryzotynibu, w oczekiwaniu na końcowe wyniki badania ALEX.”	<p>Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania (...)</p> <p>Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.”</p>
<p>Alecensa, alectinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN 5902768001143, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 95/2018 z dnia 12 października 2018 r.</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem obniżenia ceny leku</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„Alektynib jest lekiem, który powinien być dostępny w III linii leczenia pacjentów z NDRP u których wykryto rearanżację ALK. Wydano dotychczas 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBS 2017 i CADTH 2018) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+, leczonych wcześniej kryzotynibem. W obu podkreślono, że istotnym problemem jest wysoki koszt terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.”</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami, z których najistotniejszym jest fakt, że populacja włączona do badania nie odpowiada w pełni populacji docelowej określonej w programie lekowym, zatem wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogą być odmienne od wskazywanych w analizie klinicznej. Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wypadł nieznacznie poniżej progu opłacalności, jednak część modelu ekonomicznego budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych kosztów. Obliczenia skorygowane przez Agencję (uwzględniające aktualizację danych kosztowych) wskazują na brak opłacalności kosztowej stosowania alektynibu względem</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		chemioterapii. Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej (...). Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z przyjętymi w analizie kosztami. Oszacowania własne Agencji wskazują, że wydatki te mogą być wyższe (5-10% rocznie) niż oszacowane przez wnioskodawcę. Mając powyższe na uwadze, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego."
Zykadia, ceritinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075 w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" (uwzględniającego wspólne zapisy dla I i II linii leczenia)		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 112/2018 z dnia 16 listopada 2018 r.</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem ograniczenia populacji do wskazań rejestracyjnych oraz obniżenia ceny leku</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„Cerytyni wydłuża czas przeżycia wolny od progresji oraz opóźnia pogorszenie jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w populacji pacjentów objętych wskazaniami rejestracyjnymi. Natomiast dowody naukowe i analiza bezpieczeństwa nie wskazują na bezdyskusyjną przewagę wnioskowanej technologii w innych grupach pacjentów (ze wskazaniami pozarejestracyjnymi) objętych zakresem proponowanego programu lekowego. (...)"</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem zawężenia zapisów programu lekowego oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„(...)Wnioskowane wskazanie przedstawione w programie lekowym wskazuje na możliwość objęcia terapią szerokiej populacji chorych, zarówno w ramach II linii leczenia (po nie powodzeniu chemioterapii lub kryzotynibu lub alektynibu), jak i III linii (po nieskuteczności leczenia chemioterapii + kryzotynibu lub chemioterapii + alektynibu). Niemniej jednak wnioskodawca w ramach analiz przedstawił dowody naukowe jedynie dla części wskazań, nie zachowując przy tym spójności pomiędzy analizami (w analizie ekonomicznej przeprowadzono oszacowania tylko dla 1 porównania). Dodatkowo należy zaznaczyć, że część wnioskowanych wskazań określonych w programie lekowym stanowi wskazania poza rejestracyjne dla produktu Zykadia. Brak kluczowych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz wiarygodnych oszacowań ekonomicznych dla wszystkich wskazań opisanych w programie lekowym uniemożliwia jego pozytywne zarekomendowanie w tym kształcie. Przedstawione analizy umożliwiają jedynie wydanie pozytywnej rekomendacji dla terapii certynibem w populacji pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii i kryzotynibu, jednak pod warunkiem pogłębienia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania większej efektywności kosztowej terapii. Wyniki analizy klinicznej dla porównania certynibu z chemioterapią (III linia) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. W zakresie bezpieczeństwa dla ww. porównania odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii, różnica była istotna statystycznie (w badaniu była możliwość przechodzenia pacjentów po progresji z ramienia chemioterapii do leczenia certynibem)</p> <p>Podkreślenia wymaga, że porównanie certynibu z chemioterapią oparto o niezasłepione badania ASCEND-5, w którym certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, czyli dawce wyższej niż aktualne dawkowanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego. Dodatkowo należy zaznaczyć, badanie ASCEND-5, obejmowało pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, natomiast proponowany program lekowy nie umożliwiłby włączenia tej grupy pacjentów. Skuteczność stosowania certynibu w ramach II linii leczenia (pacjenci po chemioterapii) oparto o badanie Tan 2016 porównujące certynib z kryzotynibem. Wyniki sugerują wyższą skuteczność certynibu, niemniej jednak badanie to zawiera porównanie pośrednie obejmujące w większości badania jednoramienne, co znacznie ogranicza jego wiarygodność. Ponadto w badaniu tym nie porównywano profilu bezpieczeństwa. W tym zakresie wnioskodawca zestawiał ze sobą dane rejestracyjne dot. zdarzeń niepożądanych dla obydwu substancji, co nie pozwala na uzyskanie jednoznacznego wyniku porównania. Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej tylko dla porównania z chemioterapią. Terapia certynibem jest droższa i skuteczniejsza zarówno w porównaniu do docetakselu jak i pemetreksedu. Poza faktem, że analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla całego wskazania z programu lekowego, również przedstawiony model ekonomiczny budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych wartości użyteczności stanów</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>zdrowia, które przedstawiają wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, jak również w zakresie przyjęcia wartości parametru intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym pacjenci przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę). Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w populacjach pacjentów, dla których badania przedstawiono w ramach analizy klinicznej, tj. pacjentów po chemioterapii i pacjentów po chemioterapii i terapii kryzotyńbem. Wyniki analizy wskazują na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego w obydwu liniach leczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione obliczenia są obarczone istotnymi ograniczeniami wiarygodności związanymi przede wszystkim z dynamiką prowadzonych zmian w omawianych grupach pacjentów, jak również z przyjęciem szeregu założeń, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki (m.in. dot. udziałów w rynku, liczebności populacji docelowych). Warto wskazać, że sytuacja refundacyjna w zakresie technologii konkurencyjnych dla certynybu może ulec zmianie w horyzoncie analizy, co nie zostało uwzględnione w założeniach analizy. W zakresie analizy wpływu na budżet brak jest również oszacowań dla całego wnioskowanego wskazania, zatem trudno jest określić jak duże obciążenie dla wydatków płatnika publicznego stanowić będzie objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, gdyż w obecnym kształcie może on nie zabezpieczać w pełni budżetu płatnika.”</p>
<p>Zykadia, ceritinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075 w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" (uwzględniającego wspólne zapisy dla I i II linii leczenia)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku</p>	<p>NIEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 111/2018 z dnia 16 listopada 2018 r.</p>	<p>„CER wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii, ale nie jest skuteczniejszym lekiem niż alektynib w proponowanym wskazaniu. (...)”</p>	<p>„W ramach analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie cerytynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i pochodną platyny. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, cerytynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + platyna. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe). Podkreślenia wymaga, że analiza kliniczna została oparta o wyniki badania ASCEND-4, w którym pacjenci otrzymywali cerytynib w dawce 750 mg, zaś aktualnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie to wynosi 450 mg. W ramach analiz wnioskodawca przedstawił wyniki badania ASCEND-8 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po zmianie dawki, niemniej jednak jak wskazują autorzy badania długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności cerytynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu drugiej części badania. Dodatkowo należy wskazać, że badanie ASCEND-4 obejmowało populację nieco odmienną od wnioskowanej, co uniemożliwia jednoznaczne odniesienie wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy także podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest kryzotynib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK - alektynib i cerytynib, uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotynibu oraz cerytynibu. Wyniki porównania pośredniego cerytynibu z kryzotynibem wskazują na dłuższy dłuższy okres do progresji choroby w ramieniu cerytynibu ((mediana w ramieniu CER 16,6 (12,6; 27,2) vs. 10,9 (8,3; 13,9)). Natomiast w przypadku porównania cerytynibu z alektynibem wyniki metaanalizy wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>mies. vs 16,6 mies.). Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia cerytynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej i kosztowo nieużyteczna. Ponadto, model ekonomiczny budzi zastrzeżenia m.in. w zakresie przyjętych ścieżek leczenia oraz przyjęcia wartości parametru względnej intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym pacjenci przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę). Analiza wpływu na budżet wskazuje na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej o ok. (...)mln PLN bez uwzględnienia RSS, przy czym należy mieć na uwadze niepewności związane z przyjęciem analogicznego jak w analizie ekonomicznej założenia dot. wartości parametru względnej intensywności dawki (RDI). Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.”</p>
<p>Mekinist, trametinib, tabletki à 2 mg we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C43) w ramach leczenia I linii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 135/2019 z dnia 20 maja 2019 roku</p> <p>Opinia Prezesa nr 41/2019 z dnia 23 maja 2019 roku</p>	<p>POZYTYWNA (trametinib + dabrafenib we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w ramach I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF V600E.)</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek W Polsce rak gruczolowy stanowi ok. 45% pierwotnych nowotworów płuca (które są najczęściej występującym nowotworem złośliwym). Mutacja BRAF V600E występuje u 1-2% pacjentów z gruczolakorakiem płuc. Gruczolakorak płuc charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, często jednak nacieka opłucną, a bogate unaczynienie guza przyczynia się do szybkiego powstawania przerzutów odległych, w tym do mózgowia. Choroba prowadzi do</p>	<p>POZYTYWNA (Mekinist (trametinib) w skojarzeniu z Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej)</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Mekinist (trametinib) w skojarzeniu z Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie terapii skojarzonej trametinib + dabrafenib we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziona publikacja Planchard 2017 wskazuje na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanej terapii w zakresie m.in. uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki publikacji wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>przedwczesnego zgonu. Skuteczność kliniczna i praktyczna Amerykańskie (NCCN) i europejskie (ESMO) wytyczne rekomendują stosowanie dabrafenibu i trametynibu u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie BRAF V600E, zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Rekomendacje te opierają się na wynikach badania klinicznego II fazy BR113928. W badaniu tym 36 chorych leczonych było kombinacją inhibitorów BRAF i MEK w I linii leczenia, a 57 chorych - w II i kolejnych liniach leczenia. U chorych wcześniej leczonych chemioterapią odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem wystąpiła u 63,2% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 9,8 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji - 10,2 miesiąca. 43% chorych przeżyło bez progresji jeden rok, a 22% - ponad 2 lata. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w tej grupie pacjentów 18,2 miesiąca, przy czym jeden rok przeżyło 66% chorych, a dwa lata - 39% chorych. Terapia kombinacją inhibitorów BRAF i MEK była skuteczniejsza od monoterapii dabrafenibem.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2. stopnia toksyczności wg CTC. U 56% chorych stwierdzono jednak wystąpienie poważnych zaburzeń funkcjonowania niektórych narządów, a 4 chorych zmarło w ich wyniku, chociaż działania ten nie musiały być w związku ze stosowanym leczeniem (np. leukopenia i niedokrwistość). Stany gorączkowe wystąpiły u 16% chorych, a rak płaskonabłonkowy skóry u 4% chorych, co było ściśle związane z leczeniem. Porównując te dane z danymi z innych badań klinicznych, dotyczących skuteczności chemioterapii I i II linii oraz skuteczności innych inhibitorów kinaz, np. inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, należy stwierdzić, że inhibitory BRAF i MEK u chorych z mutacją w genie BRAF V600E wykazują wyższą skuteczność od chemioterapii i porównywalną skuteczność do</p>	<p>wynosiła 10,9 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca. Podkreślić należy jednak fakt, że badanie opisane w publikacji stanowiło badanie otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej, z małą liczebnością pacjentów, zatem wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.”</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z mutacjami w genie EGFR, w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. Relacja korzyści z zdrowotnych do ryzyka stosowania /Mutacja V600E w genie BRAF występuje u około 1% chorych na NDRP, przede wszystkim u chorych na raka gruczołowego i u osób niepalących (1-2% chorych na raka gruczołowego). Dlatego terapia dabrafenibem i trametynibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów. Jest to terapia ściśle spersonalizowana - tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Terapia taka jest rutynowo stosowana u chorych na czerniaka z mutacjami w genie BRAF. Korzyści z terapii są porównywalne do korzyści ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekułami u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których wykrywa się mutacje lub rearanżacje kierujące (kilkukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię). Wnioskowanie o niższej skuteczności chemioterapii opiera się na doświadczeniach z rutynowym stosowaniem tej metody leczenia i wynikach innych badań klinicznych (np. w badaniu BR113928 odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem w 2. i kolejnych liniach leczenia u chorych z mutacją w genie BRAF wynosiła ponad 60%, a mediana czasu wolnego od progresji ponad 10 miesięcy, w innych badaniach klinicznych wykazano, że na chemioterapię 2. linii odpowiada zaledwie 10% chorych, a mediana PFS nie przekracza 3 miesięcy).</p> <p>Europejska Agencja ds. Leków uznała stosunek korzyści do ryzyka ocenianego leczenia skojarzonego za korzystny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600. Zwróciła uwagę na wysokie, klinicznie istotne, działanie przeciwnowotworowe oraz akceptowalne i łatwe do wyleczenia zdarzenia niepożądane tej terapii.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Konkurencyjność cenowa Biorąc pod uwagę dane z aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego, dotyczącego ocenianej technologii lekowej, ww. koszt wyniesie: (...) zł brutto przy nieuwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumenty dzielenia ryzyka (RSS) oraz (...) zł brutto z zaproponowanym RSS. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10-80 pacjentów (według opinii eksperckich) przez 3 miesiące wyniesie: (...) zł brutto wg zlecenia Ministra Zdrowia, 1,73-13,85 mln zł brutto wg obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz 901,40 tys.-7,21 mln zł brutto wg komunikatu DGL NFZ. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące ich rzeczywistych cen (w tym ich RSS), liczby pacjentów, czy czasu stosowania tejże terapii. Niniejsza technologia lekowa jest obecnie oceniana przez Agencję w ramach pełnej analizy weryfikacyjnej (w zakresie objęcia refundacją w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca). Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w Polsce nie ma dostępnej technologii alternatywnej, innej niż skojarzenie dabrafenibu z trametynbem, która byłaby ukierunkowana na mutację BRAF V600E. Uwagi Rady Cena Leków, wynikająca z niniejszej zgody na finansowanie, nie może być wyższa od ceny hurtowej leków, uwzględniającej RSS, jeżeli został zawarty.”</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 50 mg, 120, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 75 mg, 28, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 50 mg, 28, kaps.; Tafinlar, dabrafenibum, kapsułki twarde, 75 mg, 120, kaps.; Mekinist, trametinibum, tabletki powlekane, 0,5 mg, 30 tabl.; Mekinist, trametinibum, tabletki powlekane, 2 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametinibem(ICD-10 C34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku</p>	<p>Negatywna dla objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametinibem (ICD-10 C34)”. POZYTYWNA pod warunkiem finansowania „w ramach ujednoliczonego programu lekowego, obejmującego wszystkie finansowane terapie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada akceptuje przedstawiony RSS, ale z uwagi na słabość dowodów naukowych, proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy” Uzasadnienie stanowiska: „Problem decyzyjny Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametinib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametinibem (ICD-10 C34)”. Dowody naukowe Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Do jednych z przyczyn nowotworu płuca należą nieprawidłowości w genach kodujących białka lub domeny wewnątrzkomórkowe receptorów czynników wzrostu. Jedną z takich mutacji jest</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>mutacja typu V600 w genie BRAF. Wykazano, że 3 letnie przeżycie pacjentów z nieresekcyjnym rakiem gruczołowym w III i IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF wynosi około 24%. Jednakże w związku z faktem, że mutacja BRAF jest stosunkowo rzadko występującym zjawiskiem w populacji pacjentów z rakiem gruczołowym (mutację stwierdza się u około 1 - 2% pacjentów), rokowanie w tej populacji pacjentów nie jest precyzyjnie określone. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań fazy II (Planchard 2016, Planchard 2017), bez zaślepienia, przeprowadzone u pacjentów niedrobnokomórkowym nowotworem płuca z mutacją BRAF V600 w III i IV stopniu zaawansowania wykazały, że u chorych wcześniej leczonych chemioterapią, odpowiedź na leczenie dabrafenibem i trametynibem wystąpiła u 63,2% chorych, a szacowana mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca. Roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 66% oraz 39% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 9,7 miesięcy. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 59,6% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 3,5%. W przypadku stosowania ocenianych leków w pierwszej linii leczenia, szacowana mediana OS wyniosła 24,6 miesiąca. 6-miesięczne, roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite uzyskano odpowiednio u: 91%, 74% oraz 51% chorych. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 10,9 miesiąca. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 58% pacjentów natomiast całkowitą remisję u 6%. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego jest akceptowalny. Działania niepożądane terapii dabrafenibem i trametynibem zazwyczaj nie przekraczały 2 stopnia toksyczności wg CTC. W badaniach Planchard 2016 (≥II linia leczenia) i w badaniu Planchard 2017 (I linia leczenia) zmarło odpowiednio 4 (7%) i 1 (3%) pacjentów na skutek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które przez badaczy zostały uznane jako niezwiązane z ocenianą interwencją. Aktualne, zagraniczne rekomendacje kliniczne europejskie (ESMO 2018), hiszpańskie (SEOM 2019), amerykańskie (NCCN 2019) wskazują na zasadność stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IV stopnia z mutacją BRAF V600E zarówno w I jak i w II linii leczenia. Wytyczne</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>ASCO 2017 ograniczają zastosowanie skojarzenia dabrafenibu z trametynibem do pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej immunoterapię. Polskie wytyczne PTOK (2019), zalecają w ramach I linii leczenia NDRP dwulekowe schematy z cisplatyną lub karboplatyną, natomiast w II linii leczenia zalecają zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji bądź ozymertynibu. W wytycznych nie sformułowano specjalnych zaleceń dla pacjentów z obecnością mutacji BR AF. Zdaniem eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), poproszonego o opinię w przedmiotowej sprawie, zasadne jest finansowanie wnioskowanej technologii, z zastrzeżeniem że populacja objęta programem powinna dotyczyć pacjentów z gruczolakowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E, ponieważ w badaniu rejestracyjnym, chorzy z tym typem nowotworu stanowili ponad 90% pacjentów. Ekspert zwrócił też uwagę, że zastosowanie ocenianej technologii przyczyni się do wydłużenia życia pacjentów, zarówno w przypadku stosowania jej w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu związków platyny). Rekomendacje refundacyjne pozostają w sprzeczności z rekomendacjami klinicznymi. Dotychczas wydane, negatywne rekomendacje (HAS 2018, CADTH 2017 i SMC 2017) wskazują między innymi na niewystarczające dowody kliniczne.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Analiza ekonomiczna (analiza CMA) wykazała, że stosowanie terapii dabrafenib+trametynib w I linii leczenia, w miejsce terapii pemetreksed+cisplatyna wiąże się z wyższymi kosztami niezależnie od zastosowania RSS. Natomiast, zastosowanie ocenianej terapii w II linii leczenia (analiza CUA) nie jest efektywne kosztowo, w porównaniu z komparatorami (docetaksel i BSC). Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej. Analiza wpływu na budżet wskazuje, że (...).</p> <p>Główne argumenty decyzji Skojarzone stosowanie dabrafenibu i trametynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>BRAF V600, jest rekomendowane przez aktualne światowe wytyczne kliniczne. Oceniane leki pozwalają na uzyskanie zadowalającego efektu klinicznego w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem płuc w stadium III i IV, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Terapia dabrafenibem i trametynibem dedykowana jest do bardzo wąskiej grupy pacjentów; tylko chorzy z mutacją genu BRAF mogą odnieść korzyść z terapii łączącej inhibitory BRAF i MEK. Korzyści z terapii są porównywalne do odnoszonych ze stosowania innych terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (kilkukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz dwukrotne wydłużenie czasu życia w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię). Niemniej, dowody kliniczne na skuteczność tej terapii pochodzą z badań fazy II bez grupy kontrolnej, na względnie niedużej grupie pacjentów, co znacząco zmniejsza wiarygodność przedstawionych wyników. Znalazło to odzwierciedlenie w negatywnych rekomendacjach refundacyjnych, w których podkreśla się, że dane na skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem nie są wystarczające. Z uwagi na słabość dowodów naukowych, Rada proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia i zwrot kosztów terapii w przypadku, jeżeli czas przeżycia chorego poddanego terapii, nie przekroczy mediany przeżycia całkowitego, uzyskanej w populacji objętej badaniami klinicznymi II fazy.”</p>	
<p>Tafinlar, dabrafenib, kapsułki twardej à 75 mg we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C43) w ramach leczenia I linii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>		
<p>Opinia Prezesa nr 42/2019 z dnia 23 maja 2019 roku</p>	<p>-</p>	<p>POZYTYWNA (dabrafenib + trametinib)</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (trametynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie terapii skojarzonej trametynib + dabrafenib we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Odnaleziona publikacja Planchard 2017 wskazuje na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanej terapii w zakresie m.in. uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki publikacji wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca. Podkreślić należy jednak fakt, że badanie opisane w publikacji stanowiło badanie otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej, z małą liczebnością pacjentów, zatem wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.”</p>
<p>Mekinist, trametinib, tabletki à 2 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku</p> <p>Opinia Prezesa nr 21/2018 z dnia 12 lipca 2018 roku</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Zgodnie z danymi z publikacji Planchard 2016 mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek ORR wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6). Dane te należy jednak traktować z ostrożnością jako wstępne.”</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600.</p> <p>Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C). W ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym odnoszącym się do tego badania wskazano, że mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca. W tym okresie</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>zmarło 33 pacjentów. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).</p> <p>W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w ramach kohorty B badania BR113928 prawie wszyscy pacjenci (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.</p> <p>Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuc) z mutacją BRAF.”</p>
<p>Mekinist, trametinib, tabletki à 2 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku</p> <p>Opinia Prezesa nr 20/2018 z dnia 12 lipca 2018 roku</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Zgodnie z danymi z publikacji Planchard 2016 mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,6 miesiąca (95%CI: 5,2; 19,1), a odsetek ORR wyniósł 63,2% (95%CI: 49,3; 75,6). Dane te należy jednak traktować z ostrożnością jako wstępne.”</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem stosowania w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie</p> <p>Uzasadnienie opinii: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist (trametynib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600.</p> <p>Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie niekontrolowane (BR113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty pacjentów (A, B i C). W ramach kohorty B</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w populacji pacjentów z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym odnoszącym się do tego badania wskazano, że mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca. W tym okresie zmarło 33 pacjentów. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).</p> <p>W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 pacjentów. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w ramach kohorty B badania BR113928 prawie wszyscy pacjenci (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.</p> <p>Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuca) z mutacją BRAF.”</p>
<p>Herceptin, trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji à 150 mg we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV^o z mutacją Her2 YVMA (ICD- 10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 67/2018 z dnia 26 marca 2018 roku</p> <p>Opinia Prezesa nr 13/2018 z dnia 29 marca 2018 roku</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>„Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>W przypadku gruczołowego raka płuca zidentyfikowano szereg mutacji, które potencjalnie mogą być celem terapeutycznym dla leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Jedną z takich mutacji (występującą u około 1-2% chorych na</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca IV^o z mutacją HER2 YVMA (ICD10: C34). Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>gruczolowego raka płuca) jest Her2 YVMA. Przebieg kliniczny raka gruczolowego z mutacją Her2 YVMA jest stosunkowo słabo zbadany, dostępne dane wskazują jednak, że w IV stopniu zaawansowania choroba prowadzi u większości chorych do śmierci. Mediana przeżycia ogółu chorych na gruczolowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania wynosi około 12 miesięcy, jest dłuższa w przypadku chorych z rozpoznaną mutacją EGFR lub ALK dla których dostępne są leki ukierunkowane molekularnie o dobrze poznanym działaniu.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Skuteczność kliniczna leku Herceptin (trastuzumab) w omawianym badaniu jest bardzo słabo zbadana. Dostępne badania (Mazieres 2013, Chuang 2017, Li 2015) to opisy przypadków lub prace retrospektywne. Sugerują one aktywność trastuzumabu w I linii leczenia chorych w omawianym wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią. Jednocześnie, inne doniesienia (np. Lara 2003) wskazują na brak odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem, tj. cytostatykiem stosowanym w II linii leczenia chorych na raka płuca. Wskazuje to, że skuteczność stosowania trastuzumabu jako terapii ratującej (to jest po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych) nie została udokumentowana. W amerykańskich wytycznych NCCN z 2018 usunięto zapis o możliwości stosowania trastuzumabu we wskazaniu rak gruczolowy płuca IV stopnia z mutacją Her2 YVMA. Jako terapię wschodzącą NCCN przedstawia ado- trastuzumab emtanzyny, jednak badanie Hotta 2018 nie potwierdziło oczekiwanej aktywności ado-trastuzumabu emtanzyny w tym wskazaniu.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p>	<p>efektywności klinicznej wnioskowanej technologii. Nie odnaleziono również jednoramiennych badań klinicznych, oceniających skuteczność trastuzumabu w populacji pacjentów z rakiem gruczolowym płuca i mutacją HER2 (YVMA) oraz prospektywnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w analizowanej populacji. Dostępne badania (Mazieres 2013, Chuang 2017, Li 2015) to opisy przypadków lub prace retrospektywne. Sugerują one aktywność trastuzumabu w omawianym wskazaniu, jednakże ze względu na jakość przedstawionych badań, stosowanie trastuzumabu jako terapii ratującej (to jest po wyczerpaniu u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych) nie została udokumentowana. W amerykańskich wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 usunięto zapis o możliwości stosowania trastuzumabu we wskazaniu rak gruczolowy płuca IV stopnia z mutacją HER2. Jako terapię wschodzącą w powyższym wskazaniu NCCN przedstawia ado-trastuzumab emtanzyny. Odnaleziono badanie II fazy Hotta 2018 odnoszące się do zastosowania ado-trastuzumabu emtanzyny w populacji pacjentów zgodną z wnioskowaną. Zostało ono zakończone wcześniej niż planowano ze względu na ograniczoną skuteczność.”</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>W żadnym z badań dotyczących oceny skuteczności trastuzumabu w raku gruczołowym z mutacją Her2 YVMA nie oceniano bezpieczeństwa analizowanej technologii. Bezpieczeństwo stosowania jest dobrze poznane w przypadku stosowania we wskazaniach rejestracyjnych. W Charakterystyce Produktu Leczniczego w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania Herceptin wymieniono objawy ze strony układu oddechowego. U pacjentów z dusznością spoczynkową, związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami towarzyszącymi, ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego może być zwiększone. Dlatego też, tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin. Stanowi to dodatkowy argument przeciwko zasadności finansowania trastuzumabu w omawianym wskazaniu.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania Zdaniem Rady relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania trastuzumabu we wnioskowanym wskazaniu jest nieznana.</p> <p>Konkurencyjność cenowa Obecnie brak jest innych refundowanych i nierefundowanych produktów leczniczych stosowanych w ramach terapii celowanej u pacjentów z nowotworem gruczołowym płuc z mutacją HER2 YVMA.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców Według danych przedstawionych w analizie AOTMiT Koszt 3-miesięcznej terapii netto na jednego pacjenta wyniósłby około (...), koszt roczny to około (...).</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Terapią alternatywną dla stosowania trastuzumabu w leczeniu chorych na raka gruczołowego płuca z mutacją Her2 YVMA jest w pierwszej linii leczenia standardowa chemioterapia (cisplatyna w skojarzeniu z jednym z leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed), natomiast docetaxel jest stosowany w II linii leczenia. Stosowana jest również paliatywna radioterapia. W przypadku wysokiej ekspresji PDL-1 należy rozważyć (w I lub II linii leczenia) zastosowanie immunoterapii, która nie jest jednak obecnie refundowana w tym wskazaniu w Polsce.”</p>	
<p>Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fioł. 20 ml, EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD- 10 C34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„W umiarkowanej jakości randomizowanych próbach klinicznych zastosowanie atezolizumabu (ATEZO) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do komparatora, choć nie z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia bez progresji (wg RECIST).</p> <p>Stosowanie atezolizumabu w miejsce komparatora jest droższe i skuteczniejsze. Wartość ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (...)”.</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamiennych statystycznie.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej (...)”</p>
<p>Xalkori, crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze EAN 5909991004507; Xalkori, crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze EAN 5909991004484, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD- 10 C34)</p>		

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 10/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, które pozwalałyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności kryzotyribu w porównaniu do dostępnych technologii alternatywnych. Włączone do analizy głównej badania stanowią próby jednoramienne, w których oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy (...). Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej terapii w porównaniu do schematów chemioterapii (...).”</p>	<p>NIEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kryzotyribu w grupie chorych na raka płuca z rearanżacją w genie ROS1 oceniano w badaniach jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) PROFILE 1001 oraz 0012-01, badanie 0012-01 dostępne jest wyłącznie w postaci abstraktu (...). Wiarygodną ocenę efektywności kosztowej stosowania kryzotyribu u chorych na raka płuca z rearanżacją w genie ROS1 utrudnia brak badań porównujących bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kryzotyribu z chemioterapią (...).”</p>
<p>Keytruda, pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych pozytywnych, w tym 3 warunkowe i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność leczenia. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych ograniczono refundację do określonego czasu leczenia pembrolizumabem (2 lata) oraz uzależniono ją od obniżenia ceny leku. W rekomendacjach podkreślono także potrzebę oceny danych długoterminowych dotyczących efektywności pembrolizumabu oraz niepewność w wyborze ekspresji PD-L1 jako kryterium definiujące populację, która może najlepiej odpowiedzieć na ocenianą terapię (...).”</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: analizę skuteczności pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia (...). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej kosztowo nieefektywne...(...).”</p>
<p>Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl. EAN: 5000456012058; Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl. EAN: 5000456012065, w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)</p>		

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem obniżenia kosztu leku i wprowadzenia mechanizmu cappingu</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Problem decyzyjny Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest złe - ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Zakres proponowanej refundacji jest tożsamy z zakresem rejestracji leku, czyli obejmuje leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) lub leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Prezes AOTMiT, w dniu 26 maja 2017 r., wydał negatywną rekomendację (nr 30/2017) objęcia produktu leczniczego Tagrisso, ozymertynibu refundacją. W uzasadnieniu negatywnej opinii podkreślono brak wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię oraz wyniki analizy ekonomicznej, która wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Aktualnie (od 2017-11-01) Tagrisso (ozymertynib) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” jedynie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem</p>	<p>POZYTYWNA pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące ozymertynib z refundowanymi komparatorami (EGFR-TKI). Wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej terapii m.in. w zakresie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, mniejszego ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, mniejszego ryzyka zgonu. Podstawowym ograniczeniem badania jest niedojrzałość danych dot. przeżycia całkowitego i tym samym brak danych długookresowych. Dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatorów uwzględniono gefitynib i erlotynib, brak jest zaś afatynibu, który obecnie także refundowany jest w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo wyniki dla komparatora przedstawiono zbiorczo dla obu substancji.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje, że wnioskowana jest (...).</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet (inkrementalny koszt całkowity refundacji ozymertynibu w I i II linii leczenia) (...).</p> <p>Należy podkreślić, że dane dot. wielkości populacji uwzględnione w modelu mogą być niedoszacowane, zaś koszty dot. komparatorów (...) nie uwzględniają potencjalnych RSS. Obliczenia własne Agencji w tym zakresie (uwzględniające również rzeczywiste dane komparatorów) wskazują, że (...).</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Tagrisso jest obecnie finansowany w (...).</p> <p>Dowody naukowe W analizie uwzględniono głównie badanie randomizowane III fazy o akronimie FLAURA (publikacja Soria, NEJM 2018), w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu, spełniającego kryteria włączenia. W wyniku bezpośredniego porównania ozymertynibu do standardowych EGFR-TKIs w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu oraz wydłużenia mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca w grupie ozymertynibu (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37% w grupie ozymertynibu, mediana czasu przeżycia całkowitego nie mogła być oszacowana w żadnej z grup (dojrzałość danych wynosiła w trakcie publikacji danych 25%). Opisano natomiast, że większy odsetek pacjentów pozostawał przy życiu w 6, 12 oraz 18 miesiącu trwania badania w grupie pacjentów poddanej terapii ozymertynibem niż w grupie kontrolnej (po 18 m-cach różnica wynosiła 83% vs 71%). W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 53% w grupie ozymertynibu. W podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN osiągnięto istotnie statystycznie</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 8,2 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 60% w grupie ozymertynibu. Bezpieczeństwo ozymertynibu oceniono również na podstawie danych z badania FLAURA w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku. Występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano w podobnej liczbie u pacjentów w obu grupach (98%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. Autorzy badania klinicznego odnotowali nieco niższą częstość zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego u pacjentów, u których zastosowano osimertynib. Problem ekonomiczny Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest (...).W związku z tym ozymertynib (...). (...).Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych odnośnie przeżycia. (...)</p> <p>Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. (...) wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z ceny ozymertynibu - miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Decyzja o refundacji ozymertynibu w I linii leczenia wpłynie również na zmniejszenie liczby pacjentów stosujących obecnie erlotynib, gefitynib i afatynib w I linii leczenia oraz stosujących ozymertynib w II linii po niepowodzeniu EGFR-TKI (erlotynibu, gefitynibu i afatynibu). Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją ozymertynibu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą (...) mln zł w pierwszym roku refundacji oraz (...) mln zł w drugim roku, odpowiednio: (...) mln (...) mln wg AOTMiT) zł oraz (...) (...) mln wg AOTMiT) mln zł. Koszty refundacji</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach (...) będą wynosić (...) mln ((...) mln wg AOTMiT) zł w pierwszym roku oraz (...) ((...) wg AOTMiT) mln zł w drugim roku. Koszty inkrementalne oszacowane w obliczenia własnych AOTMiT są zbliżone do obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę w wariancie maksymalnym. Główne argumenty decyzji</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Tagrisso (ozymertynib) przy braku nasilenia objawów ubocznych. Zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do aktualnie dostępnej terapii, powoduje redukcję ryzyka progresji o 54% oraz wydłużenia mediany czasu do progresji o 8,7 miesiąca (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37%. Dodatkowo, w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 53% w grupie ozymertynibu. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest jednak (...). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Tagrisso (ozymertynib) konieczne wydaje się (...) obniżenie ceny leku.</p> <p>Uwaga Rady: Rada stoi na stanowisku, że należy rozważyć możliwość utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich leków ukierunkowanych molekularnie u chorych z mutacją w genie EGFR, stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>	
<p>Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., EAN 5000456012058; Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., EAN 5000456012065 we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2017 z dnia 22 maja 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>„Ozymertynib (OZM) wydłużał statystycznie znamienne czas przeżycia wolnego od progresji w stosunku do dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH) i poprawiał jakość życia, ale dotychczas nie udowodniono wydłużenia przeżycia całkowitego. Objawy niepożądane występowały podobnie często, jak w grupie porównawczej, ale śródmiąższowa choroba płuc i wydłużenia odcinka QT były stwierdzane częściej w grupie OZM niż P-CTH. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca, bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH (...)”</p>	<p>„Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie ozymertynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że brak jest aktualnie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię (...). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieuzasadnione zarówno w wariacie uwzględniającym RSS jak i bez RSS (...)”</p>
<p>Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, EAN 5909991220518; Opdivo, niwolumab 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, EAN 5909991220501; w ramach programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, obserwowano nieco dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych, potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy proponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niwolumabem niedrobnokomórkowego raka płuca, o typie innym niż płaskonabłonkowy, jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieuzasadnione zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z wiarygodnością kliniczną wmodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu niwolumabu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej (...)"	niwolumabu względem komparatora (w ramieniu docetakselu wszyscy pacjenci umierają po ok. 5,70 latach, zaś w ramieniu niwolumabu pewien odsetek pacjentów żyje aż do końca 20-letniego horyzontu czasowego), co jest wysoce niewiarygodne biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne (...)"
Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka EAN: 5901549325003, w ramach programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiaśanego niedrobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wielośrodkowego, randomizowanego badania Keynote 010 (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka współczynnik ICUR dla porównania z pembrolizumabu z docetaxelem, jak i pemetrexedem, znacząco przekracza próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce (...)"</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikację bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1. (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS) (...)"</p>
Opdivo, niwolumab 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiolka 10 ml, kod EAN: 5909991220518; Opdivo, niwolumab 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 5909991220501		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku</p>	<p>NIEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetaxelem. Brak jest innych badań randomizowanych potwierdzających</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy wynikające, z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej (...)"</p>	<p>publikacji (publikacje w formie abstraktu konferencyjnego oraz badania niepublikowane) dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego (...) Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia oraz czasem leczenia (...)"</p>
<p>Tarceva, erlotynib, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278; Tarceva, erlotynib, 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261; Tarceva, erlotynib, 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku Rekomendacja nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Erlotynib (Tarceva) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Jest on aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. W kryteriach włączenia wymienia się obecnie chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego. Wśród najważniejszych kryteriów włączenia do programu leczenia preparatem Tarceva wymienia się też, zarówno w I jak i w II linii leczenia, obecność potwierdzonej mutacji aktywującej genu EGFR w komórkach raka (...)"</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) we wnioskowanych wskazaniach pod warunkiem obniżenia ceny produktu (...)"</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Alimta 100mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolel a 100 mg EAN 5909990080205 Alimta 500mg, Pemetrexed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiolel a 500 mg EAN 5909990009664</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 298/2014 z dnia 13 października 2014 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 299/2014 z dnia 13 października 2014 roku</p> <p>Rekomendacja nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Technologia nie jest efektywna kosztowo i nie jest wysoce efektywna klinicznie. Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu podziału ryzyka (...)”</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność o niewielkim znaczeniu klinicznym omawianej technologii w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. W badaniu PARAMOUNT (PEM + BSC vs PLC + BSC) odnotowano większy wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (4,4 vs 2,8 miesiąca) oraz istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego, mierzony od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (13,9 vs 11,0 miesięcy) oraz od rozpoczęcia I linii leczenia (16,9 vs 14,0 miesięcy) (...)”</p>
<p>Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 20 mg, EAN 5909991083397; Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 30 mg, EAN 5909991083434; Giotrif, afatinib, tabletki powlekane, 40 mg, EAN 5909991083465; Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2014 z dnia 2 czerwca 2014 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2014 z dnia 2 czerwca 2014 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2014 z dnia 2 czerwca 2014 roku</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „W dwóch badaniach III fazy, u pacjentów z rakiem płuca z mutacją EGFR, afatinib wykazał istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do schematów chemioterapii, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Ponadto wyniki badań wykazały możliwość znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych</p>	<p>POZYTYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif 20 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083397, we wskazaniu: jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>odpowiedzi, korzystnego wpływu na wskaźniki jakości życia chorych oraz zmniejszenie dolegliwości i objawów choroby (...)"</p>	<p>niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach wnioskowanego programu, w odrębnej grupie limitowej, pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP (...)"</p>
<p>Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, EAN 5909991004507; Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, EAN 5909991004484, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ak-dodatniego (ICD-10 C 34)</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 z dnia 9 września 2013 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 181/2013 z dnia 9 września 2013 roku</p> <p>Rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>„Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny (...)"</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>„Kryzotynib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w którym nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo (...)"</p>
<p>Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem (ICD-10 C-34)</p>		

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 roku</p> <p>Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone (...)”</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne (...)”</p>
<p>Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 25 mg, 30 tabl., Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 100 mg, 30 tabl., Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 150 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych oraz treści programu lekowego: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca</p>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2012 z dnia 30 października 2012 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2012 z dnia 30 października 2012 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2012 z dnia 30 października 2012 roku</p> <p>Rekomendacja nr 92/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa AOTMiT</p> <p>Rekomendacja nr 93/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji (...)”</p>	<p>NEGATYWNA</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: „Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji (...)”</p>

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa AOTMiT		

4.2 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA (EMA 2012), dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r. (FDA 2007), dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS ang. *overall survival*):
 - mediana OS,
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji;
- przeżycie wolne od progresji (PFS ang. *progression free survival*):
 - mediana PFS,
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji;
- odpowiedź na leczenie:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response*),
 - całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*),
 - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*),
 - choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*),
 - progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*).;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*)
 - mediana DoR,
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji;
- czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM, ang. *time to death or distant metastasis*):

- o mediana TTDM,
- o odsetek pacjentów z przerzutami (różnymi typami).
- czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST, ang. *time to first subsequent therapy or death*);
- zmiana objętości nowotworu - najlepsza % zmiana w odniesieniu do wartości początkowej (TLF, ang. *best change from baseline to target lesion size*);
- jakość życia.

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia,
- zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące zgon,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego,
- poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

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

4.3 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne (spełniające kryteria przeglądów systematycznych) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami dostępnych programów lekowych u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (III stopnia), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, durwalumab jest jedyną opcją leczenia.

Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PCO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny
Interwencja (I)	durwalumab
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS ang. <i>overall survival</i>):<ul style="list-style-type: none">o mediana OS,o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji;• przeżycie wolne od progresji (PFS ang. <i>progression free survival</i>):<ul style="list-style-type: none">o mediana PFS,o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 12 i 18 miesięcy od randomizacji;• odpowiedź na leczenie:<ul style="list-style-type: none">o obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response</i>),o całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response</i>),o częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>),o choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>),o progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>);• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>duration of response</i>)<ul style="list-style-type: none">o mediana DoR,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o odsetek pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach od randomizacji; • czas do zgonu lub odległych przerzutów (TTDM, ang. <i>time to death or distant metastasis</i>): <ul style="list-style-type: none"> o mediana TTDM, o odsetek pacjentów z przerzutami (różnymi typami). • czas do pierwszego dalszego leczenia lub zgonu (TFST, ang. <i>time to first subsequent therapy or death</i>); • jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie niezależnie od stopnia, • zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niezależnie od stopnia, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane powodujące zgon, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane zależne od układu odpornościowego, • poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, • poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania wtórne • badania oceniające efektywność praktyczną

Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do PD-L1 \geq 1%.

Należy podkreślić, iż zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jako kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jest zgodne z kryteriami włączenia do badania PACIFIC oraz z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radiochemioterapia, ponieważ takie postępowanie u chorych nieoperacyjnym NDRP jest najbardziej skutecznym postępowaniem radykalnym tj. z największą szansą na wyleczenie. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2017 **jednoczasowa radiochemioterapia (z minimum dwoma cyklami chemioterapii) jest złotym standardem** w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania.

Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

- **ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM⁵** ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1<1% została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo;
- **potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 $\geq 1\%$ w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz,** gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1;
- **decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indie i Zjednoczone Emiraty Arabskie;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).

Ze względu na wykazaną skuteczność w leczeniu pacjentów (Antonia 2017, Antonia 2018), durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemioterapii.

⁵ medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

6 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu NDRP

Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu NDRP w ramach programu lekowego leczenia NDRP (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	05909991083397	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	05909991083434	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	05909991083465	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatinib	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	bezpłatny
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml	1 fiol.	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	20714,27	21749,98	21749,98	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	05909991004484	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	20543,97	bezpłatny
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	05909991004507	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	25679,96	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	05909990334278	1085.0, Erlotinib	6588,00	6917,40	6917,40	bezpłatny
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.	05909990334285	1085.0, Erlotinib	8208,00	8618,40	8618,40	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.	05909990334261	1085.0, Erlotinib	1965,60	2063,88	2063,88	bezpłatny
Gefitynibum	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909990717231	1087.0, Gefitynibum	6561,00	6889,05	6889,05	bezpłatny
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	120 kaps.	05909991203894	1178.0, Nintedanib - 2	12528,00	13154,40	13154,40	bezpłatny
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	60 kaps.	05909991203887	1178.0, Nintedanib - 2	6264,00	6577,20	6577,20	bezpłatny
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	60 kaps.	05909991203900	1178.0, Nintedanib - 2	9396,00	9865,80	9865,80	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05000456012058	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	14146,65	bezpłatny
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.	05000456012065	1169.0, Ozymertynib	26946,00	28293,30	28293,30	bezpłatny
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	bezpłatny

Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu NDRP w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. po 75 ml	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposom anium pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991030599	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposom anium nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990796380	1015.0, Epirubicinum	32,83	34,47	34,47	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990752515	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 12,5 ml	05909991198138	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990976096	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094614	1026.0, analogi somatostatyny	4447,02	4669,37	4669,37	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,50	2810,50	bezpłatny
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3557,83	3735,72	3735,72	bezpłatny
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	05909991273996	1029.0, Mitomycinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Mitomycinum	Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	05909991274016	1029.0, Mitomycinum	73,44	77,11	77,11	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Witomycinum	Witomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. po 20 mg	05909990098217	1029.0, Witomycinum	106,92	112,27	77,11	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	2268,00	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	2678,40	2812,32	2812,32	bezpłatny
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	4017,60	4218,48	4218,48	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	05909991253806	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 50 ml	05909991253820	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 25 ml	059099991253813	1034.0, Pemetreksed	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05055565724613	1034.0, Pemetreksed	302,40	317,52	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	05055565724736	1034.0, Pemetreksed	2376,00	2494,80	2494,80	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05055565724620	1034.0, Pemetreksed	1512,00	1587,60	1474,20	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991258573	1034.0, Pemetreksed	556,20	584,01	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991258597	1034.0, Pemetreksed	2781,00	2920,05	1474,20	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991289393	1034.0, Pemetreksed	378,00	396,90	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05909991289409	1034.0, Pemetreksed	1944,00	2041,20	1474,20	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902020241522	1034.0, Pemetreksed	432,00	453,60	294,84	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05902020241539	1034.0, Pemetreksed	2160,00	2268,00	1474,20	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	05907626706079	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 100 ml	05907626706093	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05907626706086	1034.0, Pemetreksed	1890,00	1984,50	1474,20	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 10 ml	05909991270407	1034.0, Pemetreksed	324,00	340,20	294,84	bezpłatny
Pemetreksedum	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 25 ml	05909991270414	1034.0, Pemetreksed	1620,00	1701,00	1474,20	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	05909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	05909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1458,00	1530,90	1530,90	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	140,40	147,42	147,42	bezpłatny
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	bezpłatny
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Neodtec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	bezpłatny
Vinorelbinum	Neodtec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	bezpłatny

Spis rysunków

Ryc. 1. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).....	6
Ryc. 2. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).....	8
Ryc. 3. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.....	11
Ryc. 4. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.....	12
Ryc. 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2016 r. (KRN).....	14
Ryc. 6. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2015 r. (KRN).....	15
Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).....	16
Ryc. 8. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).....	17
Ryc. 9. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2015 r.	19
Ryc. 10. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych.....	19
Ryc. 11. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Didkowska 2015).....	23
Ryc. 12. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca (Szczeklik 2016).....	26
Ryc. 13. Metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stopnia zaawansowania choroby (Szczeklik 2016).....	31
Ryc. 14. Miejsce leków obecnych w ramach programów lekowych leczenia NDRP (zgodnie z kryteriami włączenia do programów; Obwieszczenie MZ) i durwalumabu.....	32
Ryc. 15. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.....	47
Ryc. 16. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 \geq 1% i PD-L1 < 1% (Faivre-Finn 2018).....	49

Spis tabel

Tab. 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib).....	14
Tab. 2. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2016 r. (KRN).	15
Tab. 3. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).	16
Tab. 4. Liczba zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2016 (KRN).	16
Tab. 5. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).	17
Tab. 6. Odsetek pacjentów poddawanych różnym rodzajom terapii w zależności od stadium zaawansowania nowotworu (MPZ).....	18
Tab. 7. Odsetek osób leczonych poszczególnymi terapiami w Polsce (MPZ).	18
Tab. 8. Objawy raka płuca (PTOK 2019).	22
Tab. 9. Klasyfikacja TNM (2017) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2016).....	26
Tab. 10. Stopnie zaawansowania raka płuca i metody leczenia raka niedrobnokomórkowego (Szczeklik 2016, ESMO 2017).	28
Tab. 11. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w podziale na linie leczenia zgodnie z programem lekowym B.6.	35
Tab. 12. Leki refundowane w poszczególnym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca.	37
Tab. 13. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych obowiązujących w terapii niedrobnokomórkowego nieoperacyjnego raka płuca stopnia III (NDRP).	40
Tab. 14. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i ██████████).....	48
Tab. 15. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2015 (KRN).	52
Tab. 16. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).	52
Tab. 17. Szacowanie wielkość populacji docelowej.....	53
Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	56
Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	57
Tab. 20. Działania niepożądane występujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc (Imfinzi ChPL).	58
Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania.	60
Tab. 22. Wnioskowane wskazanie.	60
██████████.....	66
██████████.....	66
Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*	67
██████████.....	70

Tab. 27. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca (AOTMiT BIP).	74
Tab. 28. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	110
Tab. 29. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu NDRP w ramach programu lekowego leczenia NDRP (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.).	114
Tab. 30. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu NDRP w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.).	116

Bibliografia

- ACCP 2013** Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. <http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology?p=1> (dostęp 06.02.2019 r.).
- American Cancer Society 2016** Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> (dostęp 10.05.2018 r.).
- Analiza kliniczna** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2019.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2019.
- Antonia 2017** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8.
- Antonia 2018** Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine.* DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
- AOTMiT BP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> (dostęp 06.02.2019 r.).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Tecentriq** Analiza Problemu Decyzyjnego. Tecentriq, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/AW/16_AW_OT_4331_3_Tecentriq_APD_2018.03.08.pdf (dostęp 24.09.2018).
- Auperin 2010** Auperin A, Pécoux C Le, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181-2190
- AWA Alektynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) w wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.28.2018.
- AWA Tagrisso** Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu” Nr: OT. 4351.7.2017.
- AWA Tecentriq** Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.3.2018.

- AWA Xalkori** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)” Nr: OT.4331.6.2017.
- AWB Keytruda** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Keytruda, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AW/124_AW_4_OT_4351_4_0_Keytruda_NDRP_AWB_207.11.22.pdf (dostęp 06.02.2019).
- Bielska-Lasota 2016** Bielska-Lasota M., Krzyżak M., Kwiatkowska K., Bogusz J., Maślach D., Wysocki M. Zróżnicowanie wyleczalności chorych na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce na tle krajów europejskich w latach 2005-2009 na podstawie badania CONCORD 2. NOWOTWORY Journal of Oncology 2016, volume 66, number 3, 202-211 DOI: 10.5603/NJO.2016.0035.
- Carrato 2014** Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current medical research and opinion. 2014;30(3):447-61.
- Chang 2014** Chang JY KL, Barriger RB, Chetty IJ, Ginsburg ME, Kumar S, Loo BW Jr, Movsas B, Rimmer A, Rosenzweig KE, Stinchcombe TE, Videtic GM, Willers H, Expert Panel on Radiation Oncology-Lung, editor American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria® nonsurgical treatment for locally advanced non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent [online publication]. 2014.
- Didkowska 2015** Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015.
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.
- EMA** European Medicines Agency. Imfinzi, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (dostęp 11.01.2019 r.).
- EMA raport** European Medicines Agency. Imfinzi, Assessment report <https://www.ema.europa.eu/> (dostęp 06.02.2019 r.).
- ESMO 2017** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
- European Respiratory Society 2013** European Lung Foundation. Lung health in Europe. Facts and figures. 2013. http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf (dostęp 10.05.2018 r.).
- Faivre-Finn 2018** Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, et al. Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO congress 2018.
- FDA** Food and Drug Administration. FDA approves durvalumab after chemoradiation for unresectable stage III NSCLC,

- <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm597248.htm> (dostęp 11.01.2019 r.).
- GLOBOCAN 2012** Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx (dostęp 17.05.2018 r.).
- GUS** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> (dostęp 18.05.2018 r.).
- GUS demografia** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> (dostęp 11.01.2019 r.).
- HAS Imfinzi** Haute Autorité de Santé. Imfinzi. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908478/fr/imfinzi?xtmc=&xtcr=18 (dostęp 17.07.2019 r.).
- Healthquest 2016** HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, styczeń 2016.
- Healthquest 2017** HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, marzec 2017.
- Imfinzi ChPL** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 11.01.2019 r.).
- NESSS Imfinzi** Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POUMON). <https://www.inesss.qc.ca/> (dostęp 17.07.2019 r.).
- Infarma 2014** Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- Interna Medycyna Praktyczna 2018** Jassem J, Wysocki M. W. Pierwotne nowotwory płuc. *Interna Medycyna Praktyczna* 2018. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. (dostęp 24.09.2018).
- Iyer 2004** Iyer S, Roughley A, Rider A and Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2014; 22(1):181-7.
- Jassem 2014** Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82:133-1.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> (dostęp 06.02.2019 r.).
- Krzakowski 2009** Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 1: 1-8.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019. <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf> (dostęp 06.02.2019 r.).
- Krzakowski Dziadziuszko 2019** Łazarz-Poniatowska M.: Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca - zasady planowania i leczenia [W:] *Niedrobnokomórkowy rak płuca. Radiochemioterapia o założeniu radykalnym*, Krzakowski M., Dziadziuszko R. [red], Wyd. Primopro, Warszawa 2019, str.35-54
- MP NDRP** Płuzański A, Pagoda K. Ocena zaawansowania i metody leczenia NDRP w stopniu zaawansowania I-III - strona 2. *Medycyna Praktyczna*.

- <https://www.mp.pl/onkologia/nowo-twory/rak-pluca/126278,ocena-zaawansowania-i-metody-leczenia-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-ndrp-w-stopniu-zaawansowania-iiii-podsumowanie-trzeciej-edycji-zalecen-american-college-of-cheast-physicians-accp-z-2013-roku-czesc-2,1> (dostęp 06.02.2019 r.).
- MPZ** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2019 – June 26, 2019.
- NCI 2019** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2019. (aktualizacja 13.06.2019 r.)
<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (dostęp 16.07.2019 r.)
- NICE** Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175].
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187/documents> (dostęp 17.07.2019 r.).
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Published: 28 March 2019. NICE clinical guideline 122.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>,
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/non-small-cell-lung-cancer-treatments-with-curative-intent.xml&content=view-node%3Anodes-durvalumab-after-platinum-based-chemoradiation>(dostęp 16.07.2019 r.).
- NLCA 2017** Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit Annual report 2017 (for the audit period 2016). (aktualizacja: 01.2018 r.).
https://www.hqip.org.uk/public/cms/253/625/19/1068/NLCA2017AnnualReport_web_FINAL.PDF?realName=woLvXS.pdf&v=0 (dostęp 13.02.2018 r.)
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 11.01.2019 r.]
- Peters 2019** Petes S, Dafni U,, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019, published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
- Peters 2019b** Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):161-165. doi: 10.1093/annonc/mdy553.
- PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 16.07.2019 r.).
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SEER** SEER. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2018.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (dostęp 09.07.2018 r.).

- Shi 2015** Shi Y, Gu F, Hou L and Hu Y. Self-reported depression among patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015; 6(3):334-7.
- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium. Durvalumab (Imfinzi), <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4450/durvalumab-imfinzi-final-may-2019-amended-14519-for-website.pdf> (dostęp 17.07.2019 r.).
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Redaktor prowadzący: Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Trippoli 2001** Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C and Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19(8):855-63.
- UK 2017** Cancer Research UK. Symptoms of advanced cancer. 2017. (aktualizacja: 09.09.2017 r.). <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lungcancer/advanced/symptoms>. (dostęp 15.02.2018 r.).
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Wojciechowska 2018** Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2016 Roku. Centrum Onkologii - Instytut Marii Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf (dostęp 17.05.2018 r.).
- Zlecenie 89/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna - model organizacjidiagnostyki i leczenia nowotworów7 płuca. Opracowanie analityczne AOTMiT uzupełnione o dodatkowe analizy na wniosek Rady Przejrzystości. Nr: WS.434.4.2018, 14.12.2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5529-89-2018-zlc> (dostęp 05.02.2019 r.).
- Zorginstituut Nederland Imfinzi** Zorginstituut Nederland. Imfinzi. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/vergaderstuk/2019/02/22/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-1-maart-2019>, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/01/acp-advies-over-drvalumab> (dostęp 17.07.2019 r.).
- ZUS** Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> (dostęp 18.05.2018 r.).