



## Opinia nr 31/2020

z dnia 25 marca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34)

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałyby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu odnaleziono jedno randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na dłuższą o 2 miesiące medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo i dłużą o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo.

Odnalezione wytyczne wskazują na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu karboplatiną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.

Mając jednak na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach.

#### Przedmiot zlecenia



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu rozpoznanie dotyczy choroby w IV stadium zaawansowania (zmiany przerzutowe w kościach), a wnioskowana terapia stanowiłaby I linię leczenia.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są kwalifikowani do kodu C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Pojęciem choroby rozległej określane są nowotwory, który przekraczał jedną połowę klatki piersiowej. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych – charakteryzuje się m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi — odpowiednio u mężczyzn i kobiet — około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach — odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 r. odnotowano 22 196 nowych zachorowań na raka płuca oraz 22 338 zgonów z powodu tego rozpoznania.

Rak drobnokomórkowy jako typ histologiczny rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu I i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu 65%.

Zachorowalność i umieralność na raka płuca zmniejszają się w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie zwiększają się u kobiet. Około 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Ogólnie rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP. Z uwagi na fakt, że nowotwór ten charakteryzuje się wybitną skłonnością do rozsiewu u około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźnik przeżyć 3-letnich w stadium choroby rozległej wynosi  $\leq 2\%$ . Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną DRP i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną (dane historyczne).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) należy założyć że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Należy jednak zauważyć, że we wnioskowanej populacji terapia dotyczy I linii leczenia, w ramach której dostępne są inne refundowane opcje terapeutyczne, które mogą być zastosowane.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych (chemioterapia oparta o platynę w skojarzeniu z etopozydem), alternatywnych opcji leczenia.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tecentriq jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5\%$
- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
- w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.
- w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC)

Wnioskowane wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji ostatniej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do przeglądu włączono badanie randomizowane IMpower133, w którym oceniano efektywność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd, ATEZO+KPE) w porównaniu do placebo: placebo+karboplatyna+etopozyd (PBO+KPE). Liczba pacjentów w badaniu: 403, okres obserwacji: mediana 13,9 msc.

W ocenie skuteczności wykorzystano następujące parametry:

- HR – (ang. *hazard ratio*) hazard względny;
- RR - (ang. *relative risk*) ryzyko względne;
- NNT - (ang. *number needed to treat*) liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- NNH – (ang. *number needed to harm*) liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;

#### *Skuteczność*

Wyniki badania wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu do placebo w zakresie:

- Przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) - mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu (12,6 vs 10,4 msc.), jak i w populacji ITT (ang. *intention to treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; 12,3 (95% CI: 10,8; 15,9) vs 10,3 (95% CI: 9,3; 11,3) msc). Odsetek chorych z 12-miesięcznym OS w grupie interwencji wyniósł 51,7% (95% CI: 44,4%; 59,0%), a w grupie placebo 38,2% (95% CI: 31,2%; 45,3%).
- Przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była dłuższa niż w grupie placebo, zarówno w grupie chorych bez przerzutów do mózgu (5,3 vs 4,3

msc.), jak i w populacji ITT (5,2 (95% CI: 4,4; 5,6) vs 4,3 (95% CI: 4,2; 4,5) msc). W badaniu oszacowano także odsetki chorych z 6-miesięcznym PFS, w grupie interwencji odsetek ten wyniósł 30,9% (95% CI: 24,3%; 37,5%), a w grupie placebo 22,4% (95% CI: 16,6%; 28,2%).

W zakresie odpowiedzi na leczenie ponad połowa pacjentów, którzy brali udział w badaniu (60,2% vs 64,4%) osiągnęła obiektywną odpowiedź na leczenie. U 57,7% w grupie interwencji i 63,4% w grupie placebo odnotowano odpowiedź częściową, a odpowiednio u 2,5% i 1% odpowiedź całkowitą. Wyniki te nie były istotne statystycznie. Jedynie w przypadku pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź w momencie odcięcia danych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (RR = 2,76 [1,20; 6,38]; NNT = 11 (95% CI: 6; 49)).

W badaniu IMpower133 ocenie poddano wyniki zorientowane na pacjenta, tj. czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) według kwestionariusza EORTC QLQ C30 (kwestionariusz służący do badania poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym, im wyższy wynik tym lepsza jakość życia) i według kwestionariusza EORTC QLQ LC13 (skala przeznaczony dla chorych na raka płuc służący do oceny nasilenia objawów specyficznych dla nowotworu w 4-punktowej skali Likerta, wynik oznacza lepszy stan zdrowia zdefiniowane jako  $\geq 10$ -punktowy wzrost powyżej wartości wyjściowej w jednej spośród zmodyfikowanych podskali dla poszczególnych objawów: kaszlu, duszności (osobno i w podskali wieloczynnikowej), bólu w klatce piersiowej, bólu kończyny górnej – którykolwiek wystąpił jako pierwszy. Wzrost musiał być utrzymany podczas 2 kolejnych ocen lub musiał nastąpić zgon w ciągu 3 tygodni od ostatniej oceny.

Zmiany wyników w zakresie objawów związanych z rakiem płuca były liczbowo większe w przypadku stosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z placebo (przy wynikach zbliżonych w odniesieniu do kaszlu).

W badaniu wskazano, że więcej pacjentów z grupy ATEZO+KPE niż z grupy PBO+KPE raportowało zmniejszenie objawów związanych z rakiem płuca po 12 tygodniach terapii. Odnotowano również, że poprawa funkcjonowania fizycznego od stanu wyjściowego u pacjentów w grupie ATEZO+KPE utrzymywała się do 51 tygodnia terapii, a klinicznie istotna poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się przez większość wizyt kontrolnych do 54 tygodnia. Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były zbliżone w obu grupach.

### *Bezpieczeństwo*

W grupie interwencji u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie kontrolnej u 96,4% pacjentów, odsetki te były istotne statystycznie (RR =1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), NNH = 28 (95% CI 16; 124)). W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (przez dowolny składnik terapii) w grupie interwencji częstość była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo 11,1% vs 3,1% (RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76)).

W większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano ogółem u 94,9% pacjentów w grupie ATEZO i 92,3% w grupie PLC. Najczęściej występujące zdarzenia to: neutropenia, niedokrwistość i łysienie (brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami)

W badaniu odnotowano 1 zgon związany z leczeniem w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej takie zdarzenie nie wystąpiło.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Tecentriq do występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych należą: zakażenie układu moczowego, zmniejszony apetyt, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie (atezolizumab w monoterapii), zakażenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość,

neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie (atezolizumab w skojarzeniu).

Odnaleziono również komunikaty dot. Bezpieczeństwa wydane przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: komunikat z 2018 r. dotyczy ograniczenia wskazania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę.
- Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA): informacja z 2019 roku, dotyczy najczęstszych (występujące u więcej niż 1 na 10 osób) zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leku Tecentriq w monoterapii oraz w skojarzeniu. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Tecentriq w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi: paklitakselem, karboplatiną i bewacyzumabem (które mogą dotyczyć więcej niż 2 na 10 osób) to neuropatia obwodowa, nudności, niedokrwistość, neutropenia, wysypka, zmęczenie, zaparcia, zmniejszenie apetytu, biegunka, małopłytkowość i bóle stawów.
- Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA): komunikaty z 2019 r. dotyczą (uwzględnione w ChPL):
  - Najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych.
  - Możliwego wystąpienia zdarzeń o podłożu immunologiczny m.in zapalenia płuc, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym; zapalenie jelita grubego, endokrynopatii. Tecentriq może również powodować ciężkie (*severe*) i śmiertelne działania niepożądane związane z układem odpornościowym.
  - Możliwości powodowania ciężkich zakażeń, w tym przypadków śmiertelnych.
  - Możliwości uszkodzenia płodu po podaniu leku Tecentriq kobiecie w ciąży.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tecentriq. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) jako pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją (IMpower133) oceniające atezolizumab w połączeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii.
- Uwzględnione badanie dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana - do badania włączani byli pacjenci z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, występowanie przerzutów do kości nie było konieczne, a pacjenci z przerzutami do kości stanowili ok. 20% włączonych do badania pacjentów. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla pacjentów z przerzutami do kości;
- Niektóre wyniki z badania IMpower133 założone w protokole nie zostały do tej pory opublikowane, m. in. dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii atezolizumabem 1 pacjenta wynosi:

- [REDAKTOWANE] - na podstawie danych z wniosku;
- 108 749 PLN / 391 499,64 PLN brutto - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Powyższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii (karboplatyna z etopozydem).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie otrzymanej opinii eksperta populację docelową oszacowano na 420 osób rocznie (uogólniona postać DRP z przerzutami do kości). Dodatkowo ekspert wskazał, że liczebność wszystkich pacjentów z uogólnioną postacią DRP, u których można stosować terapię skojarzoną chemioterapią z immunoterapią wynosi ok. 1 400 pacjentów rocznie.

Przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej 420 osób oraz danych kosztowych zgodnych ze zleceniem / obwieszczeniem MZ, 3-miesięczne wydatki płatnika publicznego mogą wynosić około [REDAKTOWANE] / 45,7 mln PLN brutto, roczne koszty mogą osiągnąć poziom około [REDAKTOWANE] / 164,4 mln PLN brutto.

Uwzględniając wszystkich pacjentów z uogólnioną postacią DRP, u których można stosować terapię skojarzoną chemioterapią z immunoterapią (1 400 pacjentów rocznie) koszt 3 miesięcy terapii może wynieść ok. [REDAKTOWANE] / 152,2 mln PLN, natomiast roczne koszty mogą osiągnąć ok. [REDAKTOWANE] / 548,1 mln PLN.

Powyższe koszty uwzględniają jedynie koszty leku Tecentriq, bez uwzględniania stosowanej w skojarzeniu z nim chemioterapii (karboplatyna z etopozydem).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020
- Cancer Care Ontario's (CCO) 2020
- National Health Commission of the People's Republic of China (NHCPRC) 2019
- Krzakowski 2019
- Cancer Council Australia (CCA) 2018
- Health Service Executive (HSE) 2017

W ramach terapii DRP w stadium rozległym odnaleziono wytyczne zgodnie rekomendują schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd, przy czym tylko wytyczne amerykańskie NCCN 2020 jako preferowane wskazują schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna + etopozyd + durwalumab lub cisplatyna + etopozyd + durwalumab. Z wyjątkiem wytycznych NCCN 2020 i Krzakowski 2019 żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do atezolizumabu. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku.

W przypadku nawrotów choroby po radykalnej radiochemioterapii wytyczne amerykańskie NCCN 2020 preferencyjnie rekomendują topotekan doustnie / dożylnie lub kwalifikację do badań klinicznych. Polskie wytyczne Krzakowski 2019 dopuszczają zastosowanie topotekanu w monoterapii w przypadku pacjentów z dobrym stanem sprawności. Z kolei autorzy opracowania NICE 2020 odradzają topotekan przy nawrotach (z wyjątkiem pacjentów, u których ponowne leczenie schematem pierwszego rzutu nie

jest uważane za właściwe a terapia skojarzona cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny jest przeciwwskazana), natomiast rekomendują schemat zawierający antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie. Włączanie do badań klinicznych pacjentów z progresją po pierwszej linii leczenia jest również zalecane przez chińskie rekomendacje NHCPRC 2019. Według polskich wytycznych Krzakowski 2019, u chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.389.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem oraz raportu nr OT.422.20.2020 „Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34)”. Data ukończenia: 18 marca 2020 r.