

Imfinzi® (durwalumab)
w leczeniu chorych z rozległym
drobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

██████████
██████████
██████████

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	6
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Klasyfikacja	13
2.2 Etiologia i patogenezą	14
2.3 Diagnostyka i rozpoznanie	15
2.3.1 Ocena zaawansowania	19
2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
2.4.1 Epidemiologia	22
2.4.2 Obciążenie chorobą	31
2.5 Objawy.....	33
2.5.1 Rokowanie	35
2.6 Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w Polsce	39
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	43
2.8 Wybór populacji docelowej	53
2.8.1 Liczebność populacji docelowej	53
3 Interwencja	56
3.1 Charakterystyka interwencji.....	56
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	60
3.1.1.1 Przeciwwskazania.....	61
3.1.1.2 Przedawkowanie	61
3.1.1.3 Działania niepożądane	61
3.1.2 Status refundacyjny w Polsce.....	69
3.1.2.1 Warunki refundacji	69
3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	73
3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	74
3.1.2.4 Status refundacyjny w innych krajach	76
3.1.2.5 Refundowane technologie medyczne	77
4 Komparatory	79
4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	79
4.1.2 Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	82
4.1.3 Charakterystyka komparatora – karboplatyna	100
4.1.3.1 Status rejestracyjny	101
4.1.3.2 Przeciwwskazania	102

4.1.3.3	Przedawkowanie	102
4.1.3.4	Działania niepożądane	102
4.1.4	Charakterystyka komparatora – cisplatyna	104
4.1.4.1	Status rejestracyjny	105
4.1.4.2	Przeciwwskazania	106
4.1.4.3	Przedawkowanie	106
4.1.4.4	Działania niepożądane	107
4.1.5	Charakterystyka komparatora – etopozyd	109
4.1.5.1	Status rejestracyjny	110
4.1.5.2	Przeciwwskazania	111
4.1.5.3	Przedawkowanie	111
4.1.5.4	Działania niepożądane	111
4.1.6	Charakterystyka komparatora dodatkowego – atezolizumab	113
4.1.6.1	Status rejestracyjny	116
4.1.6.2	Przeciwwskazania	118
4.1.6.3	Przedawkowanie	118
4.1.6.4	Działania niepożądane	118
4.2	Efekty zdrowotne	122
4.3	Rodzaj i jakość dowodów	124
5	Podsumowanie	125
6	Aneks	127
	127	
	128
	130
	131
6.2	Program lekowy	131
6.3	Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu DRP	136
	Spis rysunków	149
	Spis tabel	150
	Bibliografia	152

Wykaz skrótów i akronimów

ACCP	<i>American College of CHEST Physicians</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	analiza weryfikacyjna
CCA	<i>Cancer Council Australia</i>
CCOP-LCDSG	<i>Cancer Care Ontario's Program i Lung Cancer Disease Site Group</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
DALY	lata życia skorygowanych niesprawnością, ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	choroba rozległa (ang. <i>extensive disease</i>)
ED-SCLC/ES-SCLC	rozległy drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>extensive disease / extensive stage small cell lung cancer</i>)
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>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCA	<i>London Cancer Alliance</i>
LD	choroba ograniczona (ang. <i>limited disease</i>)
MP	Medycyna Praktyczna
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MR	obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHPCR	<i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLCA	<i>National Lung Cancer Audit</i>
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)

OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PCI	profilaktyczne napromienianie czaszki (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PGRP	Polska Grupa Raka Płuca
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 (ang. <i>performance status</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RCTH	radiochemioterapia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
█	██
█	██
SCLC	drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>small cell lung cancer</i>)
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
TNM	<i>Tumor</i> - wielkość guza pierwotnego; <i>Nodes</i> - przerzuty w węzłach chłonnych; <i>Metastases</i> - przerzuty odległe (narządowe)
TK	obrazowanie techniką tomografii komputerowej
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

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.

Tło kliniczne

Rak płuca 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. **Drobnokomórkowy rak płuca** (DRP, ang. *small cell lung cancer*, SCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), wykrywany u około 15-20% chorych z rozpoznaniem nowotworów płuca (Krawczyk 2021). Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych - charakteryzuje się (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020) m.in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994) i wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwiopochodne a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004).

Rak płuca powoduje **największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością** spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (MPZ 2020). 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).

Rak płuca jest jednym z **najgorzej rokujących nowotworów złośliwych**. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 14,4% (Didkowska 2019, KRN 2019). **Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym** (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). Rozległą postać DRP z przerzutami odległymi rozpoznaje się u około 75% chorych, u których nie uzyskuje się przeżyć wieloletnich (Krawczyk 2021). **W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP**. Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net).

Rokowanie w **drobnokomórkowym raku płuca** w postaci przeżycia 3-letniego u chorych z postacią ograniczoną DRP wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości (Interna Medycyna Praktyczna 2020). Chorzy z DRP nieleczeni przeżywają 1,5-3 miesiące, leczeni w chorobie ograniczonej - 10-16 miesięcy, a w rozsianej - 6-11 miesięcy (Boehringer Ingelheim).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują **znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby** i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie ES-SCLC ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Populacja docelowa

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. W 2018 r. w Polsce raportowano 21 226 nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 23 695 zgonów z powodu raka płuca (KRN). Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 wyniosła 63 229 przypadków w Polsce w 2017 r. (AWA Alektynib).

Zgodnie z danymi KRN liczba zachorowań na raka płuca wynosi ok. 22 tys. rocznie (KRN). DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka płuca (Szczeklik 2016, Scher 2008, Interna Medycyna Praktyczna 2020, KRN 2019). U około 65-80% występuje postać rozległa DRP (PTOK 2019, AWA Alektynib, RDTL Tecentriq, PGRP 2007).

Liczebność populacji docelowej została określona na podstawie [redacted] (z wykorzystaniem danych literaturowych dotyczących populacji polskiej [redacted]).

[redacted] Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią w ramach programu lekowego (tzw. potencjał populacyjny) oszacowano na [redacted], w tym liczebność populacji leczonych durwalumabem docelowo w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego oszacowano odpowiednio na [redacted] [redacted] (zakładając zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku brak obecnie refundacji atezolizumabu).

Interwencja

Durwalumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1, które w 2018 r. zostało zarejestrowane przez EMA w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w oparciu o wyniki badania PACIFIC (Antonia 2018, Imfinzi ChPL). Durwalumab w leczeniu NDRP jest refundowany w Polsce od stycznia 2021 r. (Obwieszczenie MZ).

Pod koniec roku 2019 zostały opublikowane wyniki randomizowanego, wielośrodowego badania klinicznego CASPIAN, wskazujące na skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem u chorych z wcześniej nieleczonym rozległym DRP w porównaniu z platyną i etopozydem (Paz-Ares 2019). Ponadto pod koniec roku 2020 opublikowano analizę dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 25,1 miesiąca; Goldman 2021).

W oparciu o wyniki badania CASPIAN Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*U.S. Food and Drug Administration, FDA*) zatwierdziła durwalumab w połączeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC) 27 marca 2020 r., podczas gdy Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) - 27 sierpnia 2020 r. (FDA Imfinzi, EMA Imfinzi).

Durwalumab został również umieszczony w najnowszych wytycznych amerykańskich jako opcja preferowana w I linii leczenia rozległej postaci DRP w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną obok atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną. Schematy oparte na samej chemioterapii, tj. karboplatyna lub cisplatiną + etopozyd również zalecane są w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP, ale nie są schematami preferowanymi (NCCN 2021).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatiną i etopozydem a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatiną i etopozydem) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Obecnie schematy etopozydem w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq, AWA Tecentriq, Rossi 2012, Chen 2020b). W wytycznych PTOK nie jest wymieniany durwalumab ze względu na datę rejestracji durwalumabu w leczeniu DRP po opublikowaniu wytycznych W związku z powyższym durwalumab w leczeniu postaci rozległej DRP (tj. stopniu IV zaawansowania choroby) pojawia się jedynie w najnowszych wytycznych, tj. wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* na 2021 rok. **Durwalumab jest pierwsza i jedyna terapia celowana w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatiną jak i karboplatiną.**

Interwencje opcjonalne

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) przyjęto platynę (karboplatiną lub cisplatiną) w skojarzeniu z etopozydem jako komparator główny oraz atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną jako komparator dodatkowy (obecnie brak jest refundacji atezolizumabu w Polsce w I linii leczenia rozległego DRP).

Oceniane punkty końcowe

W analizie oceniono przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, wyniki zgłaszane przez pacjenta dotyczące jakości życia i objawów choroby oraz bezpieczeństwo.

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Należy zauważyć, że leczenie I linii rozległej postaci DRP ma ogromne znaczenie – jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma. **Optymalizacja terapii pierwszego rzutu w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie**, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiego rzutu (Froeschl

2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciego rzutu (Aktas 2016, de Jong 2006).

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 2002). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immuno-onkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu postaci rozległej (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze terapeutycznym (Obwieszczenie MZ).

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną stanowi durwalumab, który, stosowany przez 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią a następnie w monoterapii, wykazuje korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (**25% redukcja ryzyka zgonu**), przeżycia wolnego od progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i jakości życia (patrz wyniki Analizy klinicznej w oparciu o badanie CASPIAN).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC).

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);
- prezentację 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 (kod ICD-10 C34: nowotwory złośliwe oskrzela i płuca; European Respiratory Society 2013).

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

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP, ang. *small cell lung cancer*, SCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to niedrobnokomórkowy rak płuca, NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), stanowiący ok. 15% wszystkich raków płuca (Szczeklik 2016, KRN 2019).

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych - charakteryzuje się m.in. (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020):

- wysokim wskaźnikiem proliferacji,
- krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994),
- wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (wcześnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwipochodne a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004),
- chemiowrażliwością
- i względną promieniowrażliwością.

Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: DRP i NDRP (Raport DRP 2020).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). U większości chorych DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym (Krawczyk 2021). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 6-9 miesięcy (Krawczyk 2021).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

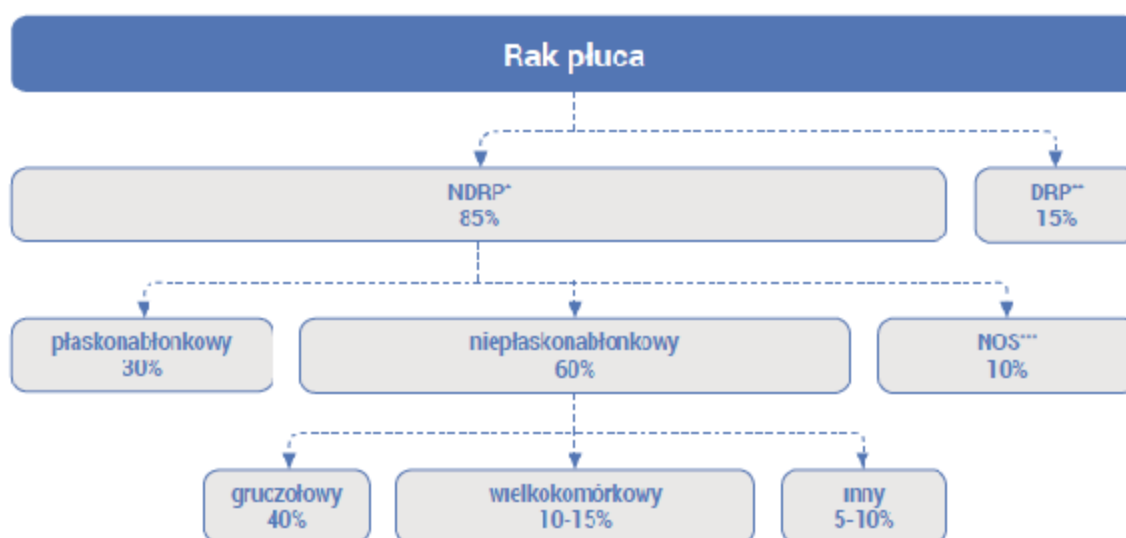
Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie postaci rozległej DRP ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, **które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 2002). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ). Wprowadzenie skuteczniejszego od obecnie stosowanej chemioterapii, nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NDRP (Raport DRP 2020).

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.



NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; ** DRP - drobnokomórkowy rak płuca; *** NOS - nieokreślony (ang. *not otherwise specified*). Źródło: HealthQuest 2017.

2.1 Klasyfikacja

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzielą się na (Szczeklik 2016, AWA Xalkori, Interna Medycyna Praktyczna 2020):

1. raki niedrobnokomórkowe: (80-90%)

- płaskonabłonkowy (25-40%) - (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy); główną przyczyną jest czynne lub bierne 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 (40%) - (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 (10-15%) - (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;

2. **rak drobnokomórkowy** (10-20%) - agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; pierwotne ognisko najczęściej przywnękowo, na ogół powiększenie węzłów wnękowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN, nadnerczach), często objawy paranowotworowe; chemioterapia jest podstawową metodą leczenia; chociaż wielu pacjentów początkowo odpowiada na leczenie chemioterapią (46-75%), u większości pacjentów choroba postępuje w ciągu 1 roku od otrzymania terapii pierwszej linii i większość pacjentów nie otrzymuje dalszych linii leczenia (Kim 2013, Fink 2012, Heigener 2008, Hom 2018, Shi 2015b, Schmittel 2011, Alamgeer 2017, Morabito 2017, De Marinis 2005, Baka 2010, Owonikoko 2014, Eckardt 2006, Lara 2009); w przypadku DRP nie ma podziału takiego jak w NDRP, czyli na płaskonabłonkowy raka i inne typy (patrz wyżej);
3. **rzadkie nowotwory płuc** (<5%): rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakiowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego.

W przypadku NDRP u chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1 – obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego; w kwalifikacji chorych na zaawansowanego NDRP do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (PTOK 2019).

Zaleceń takich nie ma w odniesieniu do DRP, tj. nie ma potrzeby oznaczania tych mutacji. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że stopień ekspresji PD-L1 nie jest czynnikiem predykcyjnym w DRP (Krawczyk 2021).

2.2 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 chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q (Szczeklik 2016).

Do czynników ryzyka zalicza się przede wszystkim:

- czynne i bierno 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 (American Cancer Society, European Respiratory Society 2013).

Rak drobnokomórkowy płuca wykazuje silny związek z paleniem tytoniu (KRN o nowotworach). Rak drobnokomórkowy płuca bardzo rzadko rozwija się u osób, które nie paliły i nie były biernymi palaczami (Zwrotnik Raka, Dylewska 2016).

2.3 Diagnostyka i rozpoznanie

Rak płuca może rozwijać się w świetle dużych oskrzeli (postać przywnekowa) 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). W przypadku DRP ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006).

Poniżej przedstawiono ogólne postępowanie w zakresie diagnostyki raka płuca.

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (PTOK 2019).

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej u każdego chorego z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe klatki piersiowej (konwencjonalna rentgenografia [RTG] i tomografia komputerowa [TK]; w uzasadnionych sytuacjach – badanie magnetycznego rezonansu [MR]) oraz bronchofiberoskopię (PTOK 2019).

Pierwsze podejrzenie guza płuca stwierdza się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej w dwóch projekcjach (MPZ, PTOK 2019).

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca jest również ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić według skali WHO lub ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH) i badania ogólnego moczu (PTOK 2019).

Podstawowymi badaniami wykonywanymi w celu uzyskania materiału do określenia rozpoznania patomorfologicznego i charakterystyki molekularnej raka płuca są bronchoskopia i biopsja przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku (PTOK 2019).

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK) jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem (PTOK 2019).

Badanie bronchofiberoskopowe jest wskazane u osób z podejrzeniem raka płuca, ponieważ jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego (w tym radykalnego), daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego oraz jest pomocne w ocenie zaawansowania raka (PTOK 2019).

Wynik badania patomorfologicznego w raku płuca powinien obejmować ustalenie typu i podtypu histologicznego nowotworu, a w przypadku badania pooperacyjnego powinien zawierać rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości), określenie stanu węzłów chłonnych, a także naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej zaawansowania (PTOK 2019).

Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz – w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca – badań genetycznych (obecnie – stan genów EGFR i ALK) w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (PTOK 2019).

Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca wg PTOK 2019 przedstawiono na poniższej ryc.

Badania pomocnicze stosowane w diagnostyce raka płuca (Szczeklik 2016):

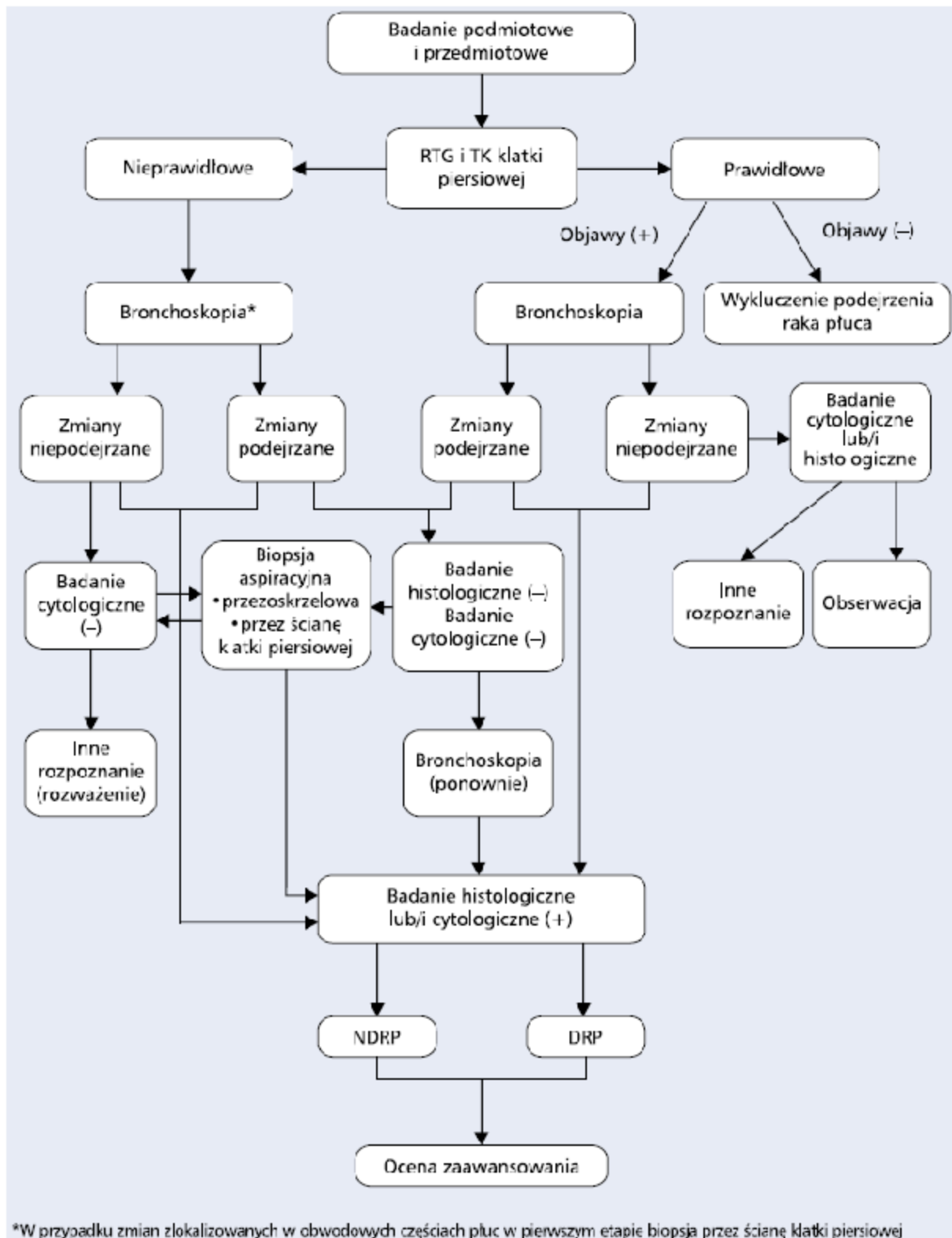
1. Badania obrazowe:
 - RTG klatki piersiowej - w projekcji PA (tj. tylna-rzedniej) i bocznej,
 - TK klatki piersiowej,
 - PET w skojarzeniu z TK,

- 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 - wżemikowanie 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.

Ocena zaawansowania patrz rozdz. 2.3.1.

Rozpoznanie patomorfologiczne **DRP** powinno być ustalone zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2015 roku. Badanie immunohistochemiczne i histochemiczne nie jest obowiązkowe w celu potwierdzenia rozpoznania DRP (Krawczyk 2021).

Ryc. 2. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2019).



RTG – rentgenografia; TK – tomografia komputerowa. Źródło: PTOK 2019.

2.3.1 Ocena zaawansowania

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M). Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określa się stopień zaawansowania klinicznego NDRP (PTOK 2019).

W ocenie zaawansowania DRP obowiązywała dotychczas uproszczona klasyfikacja, która wyróżniała stadium choroby ograniczonej (ang. *limited disease*, LD) lub rozległej (ang. *extensive disease*, ED). Pojęciem choroby ograniczonej określano nowotwór, który nie przekraczał jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od zajęcia przerzutami węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany, oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza; obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznaczała rozpoznanie stadium choroby rozległej (PTOK 2019, Krawczyk 2021).

Obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM jak w raku niedrobnokomórkowym (PTOK 2019, Interna Medycyna Praktyczna 2020), choć w praktyce klinicznej nadal stosuje się uproszczoną dwustopniową klasyfikację zaawansowania nowotworu, w której wyróżnia się chorobę ograniczoną i rozległą. Uproszczona klasyfikacja była stosowana także w badaniach klinicznych, które umożliwiły rejestrację chemioimmunoterapii do leczenia I linii chorych na DRP w stadium ED (Krawczyk 2021).

W ocenie zaawansowania raka drobnokomórkowego stosowane są: TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z podaniem środka kontrastowego, MR lub TK mózgu i badanie scyntygraficzne kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk (ew. trepanobiopsja i aspiracyjna biopsja szpiku w razie zwiększonej aktywności LDH w surowicy) albo PET-TK, ponadto MR mózgu. W przypadku stwierdzenia przerzutu odległego poszukiwanie dalszych ognisk nowotworu jest niecelowe (Interna Medycyna Praktyczna 2020). U chorych z wysiękiem w jamie opłucnej lub w osierdziu należy potwierdzić obecność komórek nowotworowych w płynie (Krawczyk 2021). Wykaz badań stosowanych w ocenie zaawansowania zawiera poniższa tabela 8. edycję klasyfikacji TNM przedstawiono w poniższych tabelach.

Podział na stopnie zaawansowania raka płuca w zależności od klasyfikacji TNM jest następujący (PTOK 2020, NCCN 2021):

- rak utajony: Tx, NO, MO;
- stopień 0: Tis, NO, MO;
- stopień IA1: T1(mi), T1a, NO, MO;
- stopień IA2: T1b, NO, MO;
- stopień IA3: T1c, NO, MO;
- stopień IB: T2a, NO, MO;
- stopień IIA: T2b, NO, MO;
- stopień IIB: T1a, T1b, T1c, N1, MO; T2a, T2b, N1, MO; T3, NO, MO;
- stopień IIIA: T1a, T1b, T1c, T2a, N2, MO; T2b, N2, MO; T3, N1, MO; T4, NO, N1, MO;

- stopień IIIB: T3, T4, N2, M0; T1a, T1b, T1c, T2a, N3, M0; T2b, N3, M0;
- stopień IIIC: T3, T4, N3, M0;
- stopień IV: każde T, każde N, M1;
- stopień IVA: każde T, każde N, M1a, M1b;
- stopień IVB: każde T, każde N, M1c.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2021 stadium ograniczone (ang. *limited-stage*) odpowiada stadium zaawansowania I-III (każde T, każde N, M0), które można bezpiecznie leczyć określonymi dawkami promieniowania. Nie obejmuje T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania. Z kolei stadium rozległe (ang. *extensive-stage*) odpowiada stadium zaawansowania IV (każde T, każde N, M1a/b/c) lub T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania (NCCN 2021v2).

Tab. 1. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca (PTOK 2019).

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
RTG TK (rzadziej MR) Bronchofiberoskopia Biopsja przezoskrzelowa („ślepa”, „pół-ślepa” biopsja przezoskrzelowa z użyciem radialnej głowicy USG, EBUS, EUS) Biopsja przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe) Kriobiopsja zmian obwodowych Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego Torakoskopia EUS	TK (rzadziej MR) Bronchofiberoskopia Mediastinoskopia Mediastinotomia przyostkowa PET-TK* Badanie przedmiotowe BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów na dobojczykowych Torakoskopia EUS** EBUS**	USG lub TK jamy brzusznej Biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu TK lub MR mózgu [DRP – zawsze; NDRP – przed planowanym leczeniem radykalnym (szczegóły w tekście) i w przypadku podejrzenia klinicznego] Scyntygrafia kości (DRP – planowane leczenie skojarzone; NDRP – podejrzenie kliniczne) PET-TK* BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian

*W ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK jest metodą uzupełniającą (ujemny wynik badania PET-TK przystwierdzeniu w TK powiększonych węzłów chłonnych o wymiarze > 10 mm w osi krótkiej wymaga wykonania inwazyjnej diagnostyki śródpiersia, a w przypadku o mniejszych wymiarach uzasadniona jest rezygnacja z EBUS/EUS lub mediastinoskopii; dodatni wynik badania PET-TK nie oznacza obecności przerzutów i w każdym przypadku wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą USG). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie przerzuty w nadnerczach i kościach). Podejrzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-TK jest wskazane w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym i jest przydatne w ocenie zasięgu choroby i w planowaniu radykalnej RT lub RCHT u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP. Badanie PET-TK stanowi alternatywę dla innych badań obrazowych oraz obustronnej trepanobiopsji szpiku w ocenie zaawansowania DRP przed planowanym leczeniem o radykalnej intencji (I-III stopień zaawansowania = postać LD). Badanie w kierunku oceny szpiku u chorych na DRP nie jest konieczne w przypadku prawidłowej aktywności LDH oraz nieobecności przerzutów kostnych w badaniu scyntygraficznym i małopłytkowości. Badanie MR może być pomocne w przypadku trudności diagnostycznych u chorych z podejrzeniem przerzutów w kościach i niejednoznacznymi wynikami innych badań obrazowych. **Inwazyjna ocena śródpiersia (EBUS/EUS) jest zalecana również w przypadku ujemnego wyniku badania PET-TK lub TK u chorych z rozpoznaniem raka płuca o lokalizacji przywnękowej oraz obwodowej, o ile występuje jedna z następujących cech: (i) guz o średnicy powyżej 3 cm, (ii) nie ma wychwytu lub wychwyty w guzie pierwotnym jest bardzo niski, (iii) w badaniu PET-TK lub TK istnieją podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych wnetki po stronie guza. RTG – konwencjonalna rentgenografia; TK – tomografia komputerowa; MR – rezonans magnetyczny; BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; EUS (esophageal ultrasonography) –

przezprzetykowa ultrasonografia; USG – ultrasonografia; EBUS (endobronchial ultrasonography) – przezoskrzelowa ultrasonografia; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; LDH (lactate dehydrogenase) – dehydrogenaza kwasu mlekowego; RT – radioterapia; RCHT – radiochemioterapia.

Tab. 2. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w raku płuca (Interna MP TNM, PTOK 2019, NCCN 2021).

Klasyfikacja TNM (2017) w raku płuca	
guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka 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 opłucną 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 opłucną 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 krtaniowy 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

Klasyfikacja TNM (2017) w raku płuca	
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu <ul style="list-style-type: none"> ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia^c
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^d
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 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.

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

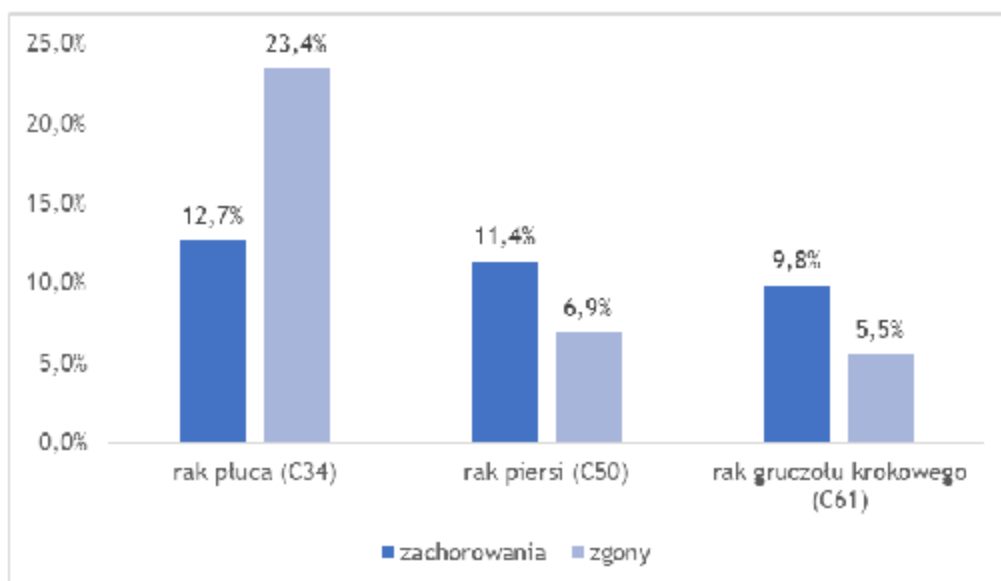
2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.4.1 Epidemiologia

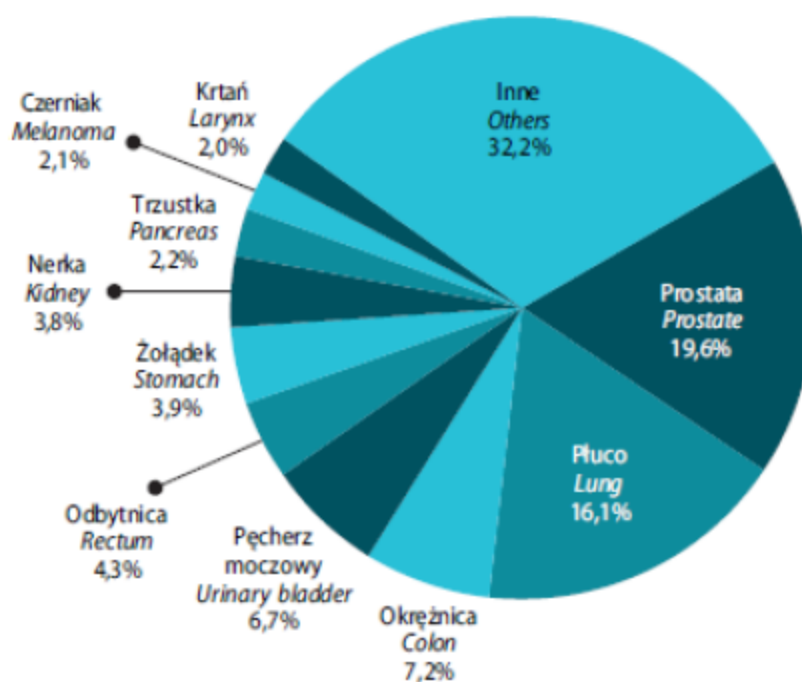
W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (w postaci współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej. Poniżej zestawiono dane epidemiologiczne, które zostały odnalezione dla raka płuca i DRP.

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym (12,7%) oraz **najczęstszą przyczyną zgonu** z powodu nowotworu złośliwego (23,4%) w Polsce (patrz Ryc. 3). Rak płuca jest również najczęstszą przyczyną zgonu nie tylko w całej populacji Polski, ale również osobno u kobiet i u mężczyzn, i zarazem drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn (pierwszy rak gruczołu krokowego) i u kobiet (pierwszy rak piersi) (KRN) – strukturę zachorowań i zgonów mężczyzn i kobiet przedstawiono na poniższych wykresach kołowych (Wojciechowska 2020, KRN).

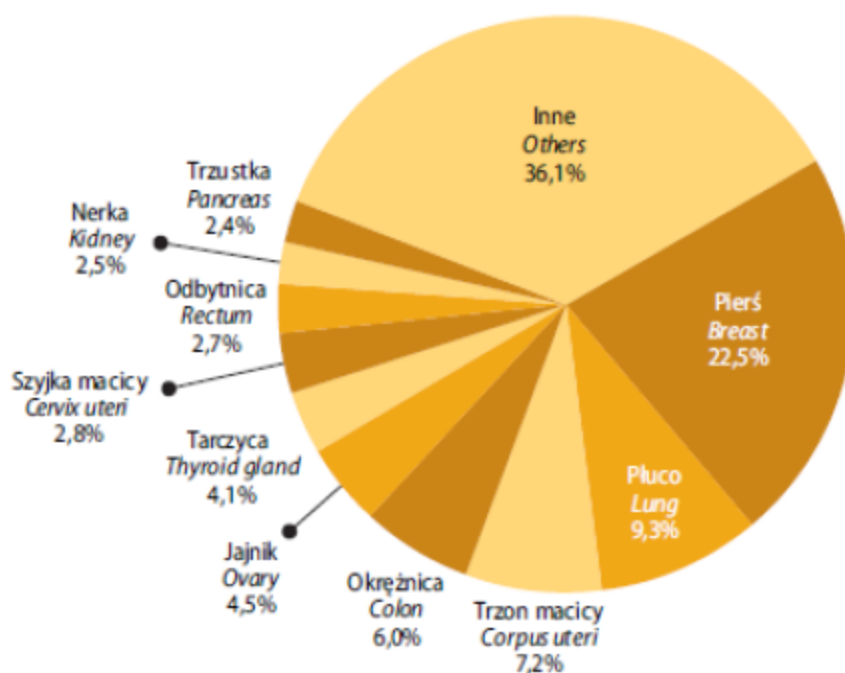
Ryc. 3. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. (KRN).



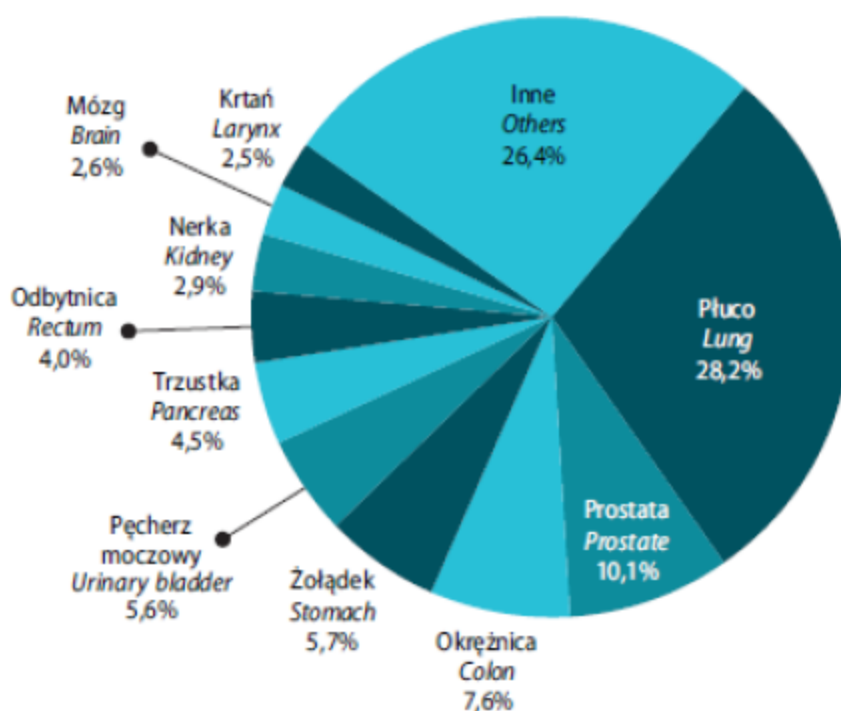
Ryc. 4. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).



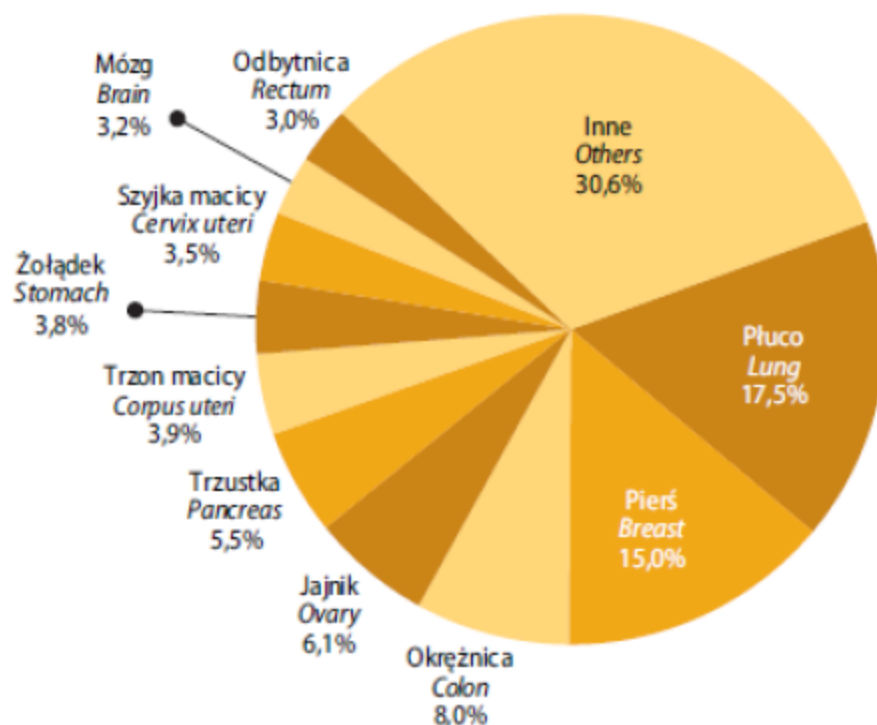
Ryc. 5. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).



Ryc. 6. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).



Ryc. 7. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).



DRP nie ma osobnego kodu ICD-10, w związku z czym poniższe informacje dotyczące chorobowości i zachorowalności są przedstawione na podstawie najbardziej aktualnych danych dla kodu ICD-10 (dedykowanemu rakowi oskrzela i płuca) a nie dla podtypu DRP.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 wyniosła 63 229 przypadków w Polsce w 2017 r. wg danych NFZ, co odpowiada współczynnikowi chorobowości / rozpowszechnienia (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 16,5 na 10 tys. osób - patrz Tab. 3 (AWA Alektynib, GUS demografia).

Tab. 3. 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

Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) wyniosła 73 500 przypadków w Polsce w 2018 r. według danych NFZ i była podobna do wartości w roku poprzednim (AWA 70/2019). Różnice do wartości podanych w tabeli powyżej mogą wynikać z uwzględniania lub nie rozszerzeń kodu ICD-10 w raportowaniu.

Tab. 4. Liczba dorosłych (≥ 18 r.ż.) pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2015-2018 w Polsce według danych NFZ (AWA 70/2019).

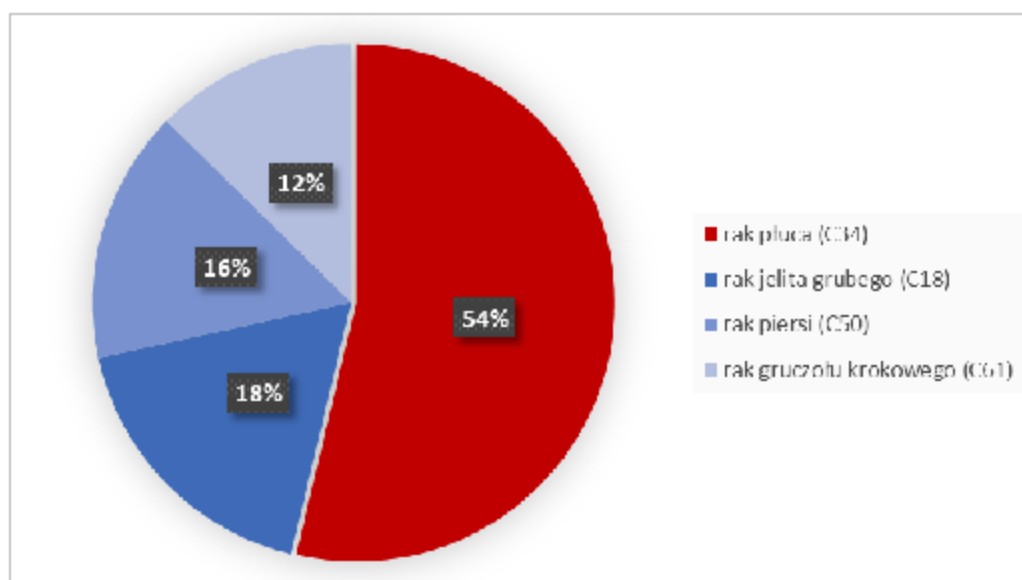
Rok	M, liczba pacjentów	M, średni wiek	K, liczba pacjentów	K, średni wiek	M+K, liczba pacjentów
2015	45 884	58,1	27 536	59	73 420
2016	45 624	58,6	27 949	59,6	73 573
2017	44 809	58	28 765	60,2	73 574
2018	44 324	57,5	29 176	60,2	73 500

M - mężczyźni; K - kobiety.

W 2018 r. w Polsce raportowano **21 226 nowych przypadków zachorowań na raka płuca** oraz **23 695 zgonów z powodu raka płuca** - najczęściej spośród wszystkich nowotworów złośliwych zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, patrz Tab. 6; 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 33,5 tys. chorych (GLOBOCAN 2012).

Ponadto w 2018 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. 8 (KRN).

Ryc. 8. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 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 2018 r. (patrz Tab. 5; KRN):

- współczynnik surowy i standaryzowany (na Europę) w przypadku zachorowalności odpowiednio: 55,26 i 39,48;

- współczynnik surowy i standaryzowany (na Europę) w przypadku umieralności odpowiednio: 61,68 i 42,73.

Tab. 5. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2018 r. (KRN).

Parametr	Zachorowania	Zgony
Współczynnik surowy	55,26	61,68
Współczynnik standaryzowany (E)	39,48	42,73
Współczynnik standaryzowany (W)	27,21	28,82

E - Europa; W - świat.

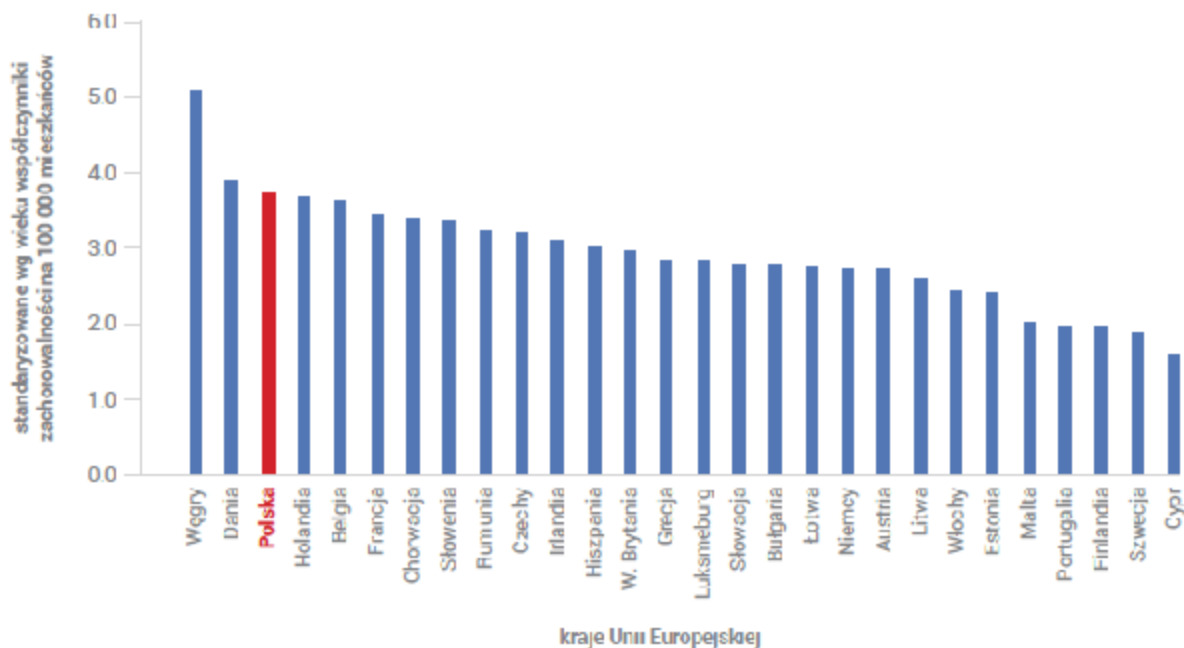
Dodatkowo obserwuje się stabilizację zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach i jej wzrost u kobiet. W poniższej tabeli przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD-10: C34) w latach 2008-2018.

Tab. 6. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2018 (KRN).

Populacja	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2008	14 130	5 319	19 449	16 855	5 623	22 478
2009	14 703	5 900	20 603	16 354	5 945	22 299
2010	14 794	6 038	20 832	16 187	6 161	22 348
2011	14 522	6 283	20 805	15 961	6 255	22 216
2012	15 177	6 660	21 837	16 182	6 434	22 616
2013	14 609	6 915	21 524	15 981	6 647	22 628
2014	14 681	7 322	22 003	15 827	7 349	23 176
2015	14 460	7 503	21 963	16 238	7 475	23 713
2016	14 466	7 730	22 196	16 177	7 635	23 812
2017	13 798	7 747	21 545	15 499	7 825	23 324
2018	13 425	7 801	21 226	15 619	8 076	23 695

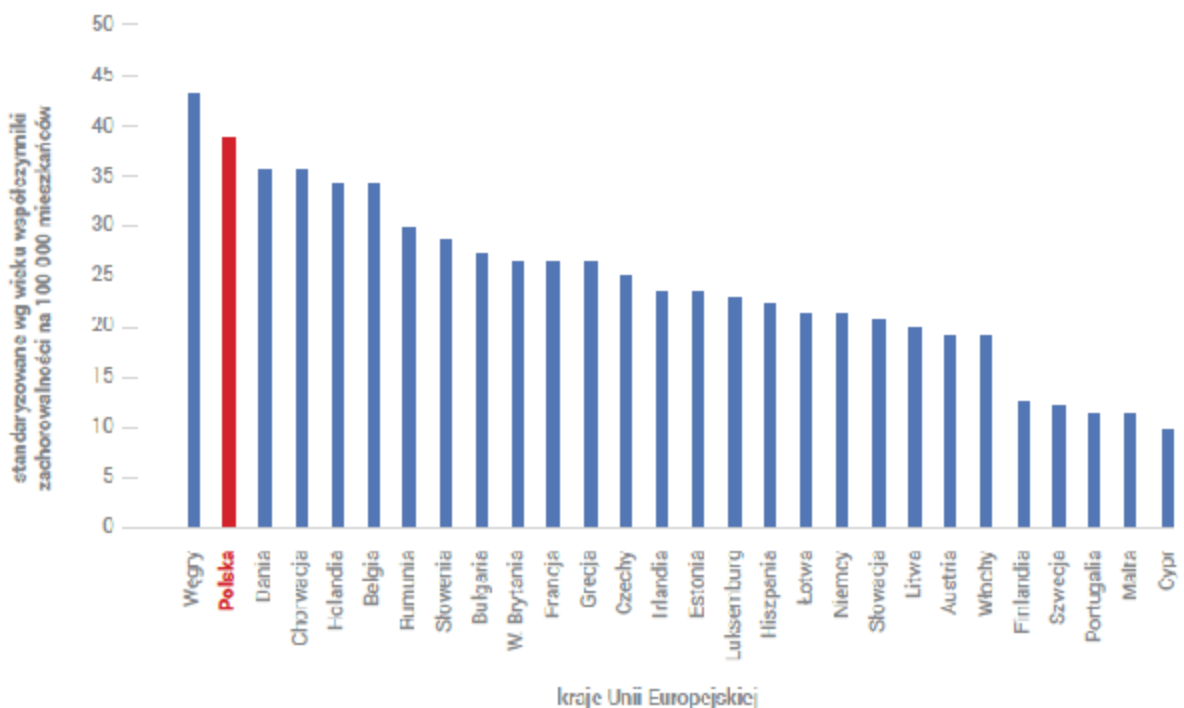
W 2012 r. Polska zajmowała **trzecie miejsce pod względem zachorowalności** na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 9 oraz **drugie miejsce pod względem umieralności** z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 10 (GLOBOCAN 2012).

Ryc. 9. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

Ryc. 10. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

Odsetek pacjentów **w stadium uogólnionym (stadium IV klinicznego zaawansowania wskazujący na chorobę rozległą) w raku płuca (różne typy łącznie) wynosi ok. 50%** zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski za lata 2010-2012 (patrz tabela poniżej; MPZ).

Tab. 7. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu płuc dla lat 2010-2012 (MPZ).

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			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%

Z kolei zgodnie z raportem KRN dotyczącym lat 2014-2016 odsetek osób **w stadium uogólnionym w raku płuc wyniósł ok. 40%**. Nie uwzględniając rekordów z brakami danych pacjenci w uogólnionym stadium otrzymywali głównie leczenie paliatywne (45%) lub objawowe (26%). Zwraca uwagę wysoki odsetek pacjentów w grupie „skierowany na leczenie” (24%) (KRN 2019).

Tab. 8. Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 zgłoszonych do KRN (KRN 2019).

Parametr	Liczba	Odsetek
Ogółem	67 083	-
W miejscowe	10 459	16%
Regionalne	16 318	24%
Uogólnione	27 026	40%
Brak danych	13 280	20%

Drobnokomórkowy rak płuca

DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (Szczeklik 2016, Scher 2008, Krawczyk 2021). Zgodnie z raportem KRN rak drobnokomórkowy stanowił 16% nowotworów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2014-2016 (9410 chorych; 15% u mężczyzn [5572 chorych], 19% u kobiet [3838 chorych]; a w przypadku wykluczenia z analizy pacjentów z brakiem informacji o typie morfologicznym nowotworu 17% u mężczyzn i 21% u kobiet) (KRN 2019). Rozległą postać DRP z przerzutami odległymi rozpoznaje się u około 75% chorych, u których nie uzyskuje się przeżyć wieloletnich (Krawczyk 2021).

Według danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) współczynnik zachorowalności na DRP w USA wyniósł 5,8 na 100 tys. w latach 2003-2012 (Wang 2017).

Według danych brytyjskich współczynnik zapadalności na DRP oszacowano na 1,01 na 10 000 pacjentolat (okres analizy obejmował lata 2000-2014). Średni wiek diagnozy wyniósł 68,5 roku. Jedynie u 63,5% chorych była dostępna informacja na temat stopnia zaawansowania choroby - 17,8% z nich miała ograniczoną postać choroby a 82,2% postać rozległą. W pierwszym roku współczynnik śmiertelności wyniósł 9,9 na 100 pacjentomiesięcy (95%CI 9,5; 10,4) a mediana przeżycia w całej kohorcie wyniosła 7,37 mies. (Soriano 2019).

W przypadku nowszych danych z UK dostępnych na stronie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) około 30% przypadków DRP (który stanowi 12% nowotworów płuc) jest wykrywanych w stopniu zaawansowania od I do III. W przypadku wystarczająco wcześnie wykrytych przypadków istnieje możliwość wyleczenia. NLCA pokazuje, że wzrosło leczenie z intencją wyleczenia osób z DRP. W 2017 roku 42% osób z DRP w stopniu zaawansowania od I do III ze stanem sprawności 0-2 otrzymało multimodalne leczenie chemioterapią i radykalną radioterapią lub sporadycznie zabieg chirurgiczny, co oznacza wzrost z roku na rok od 2015 roku (37% w 2015, 39% w 2016, 42% w 2017). Dane z *National Lung Cancer Audit* (NLCA) pokazują, że odsetek osób z DRP (wszystkie stopnie zaawansowania łącznie), które otrzymują chemioterapię, utrzymuje się na stałym poziomie przez ostatnie kilka lat i wynosi około 70%, co spełnia standardy kontroli NLCA. W przypadku DRP wykrytych na późnym etapie chemioterapia i radioterapia mogą być stosowane w celu poprawy jakości życia i przeżycia (NICE NLCA).

Z kolei najnowsze dane NLCA dla UK wskazują, że DRP stanowił 9,7% przypadków raka płuca w 2019 r. (w tym mężczyźni 50,8%, a osób powyżej 70 r.ż. - 54,4%), a mediana wieku podczas diagnozy DRP wynosi 70 lat. 69% pacjentów z DRP otrzymało chemioterapię (69% w Anglii i 65% w Walii), z czego jedynie 33% otrzymało ją w ciągu 14 dni od diagnozy patologicznej w 2018 r. (standard ustanowiony jest przez NLCA na 80%). Ogólnie w całej Anglii multimodalne leczenie ukierunkowane na wyleczenie pacjentów z DRP w stadium I - III zostało zastosowane w 36,3% przypadków, a dalsze 3,7% otrzymało radykalną radioterapię lub samą operację. Jednocześnie chemioradioterapię wykonano u 52% wszystkich chorych na DRP w stopniu I - III, którzy otrzymywali chemioterapię i radykalną radioterapię (dla których był dostęp do pełnych danych na temat systemowej terapii przeciwnowotworowej [SACT] i radioterapii [RTDS]). W podgrupie pacjentów ze stanem sprawności (PS, ang. *performance status*) 0-2 multimodalne leczenie z intencją wyleczenia zostało zastosowane u 41,1%, a kolejne 3,7% otrzymało samą operację lub samą radykalną radioterapię, co oznacza, że 55,2% pacjentów otrzymało tylko leczenie paliatywne lub nie otrzymało aktywnego leczenia (dla porównania 42% dla pacjentów zdiagnozowanych w 2017 r. i 39% dla pacjentów zdiagnozowanych w 2016 r.) (NLCA 2020).

We Francji spośród chorych na DRP przyjętych do szpitala uniwersyteckiego Grenoble w latach 1997-2017 58% chorych miało postać rozległą choroby (Lattuca-Truc 2019).

U osób starszych (≥ 65 r.ż.) w USA z nowozdiagnozowanym DRP (66% w stopniu zaawansowania IV, 27,6% w III, pozostali w I-II) pierwsza linia (1L) chemioterapii stosowana była u 55,1% chorych – najczęściej oparta na platynie (93,2%; karboplatynie 71% lub cisplatynie (22,2%), zazwyczaj w skojarzeniu z etopozydem (79,2%). Drugą (2L) i trzecią linię (3L) chemioterapii otrzymało odpowiednio 18,9% i 5,7% chorych (z czego 48,3% i 30,9% było opartych na platynie a 22,4% i 18,7% na topotekanie). Mediany czasu leczenia 1L, 2L, 3L terapiami opartymi na karboplatynie wyniosły odpowiednio 5,9, 4,8 i 5,4 mies., a na cisplatynie - 5,3, 4,2 i 5,3 mies. (Shao 2019).

Zgodnie z informacjami podanymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w przypadku klasyfikacji TNM częstość DRP w stopniach I-III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu – odpowiednio – około 35% i **65%**, podczas gdy w chwili rozpoznania NDRP udział chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi – odpowiednio – około 25%, 35% i 40% (PTOK 2019).

Zgodnie z alternatywnym oszacowaniem przedstawionym w raportach dotyczących wniosku dla atezolizumabu w leczeniu DRP „Drobnokomórkowy rak płuca występuje u około 15-20% chorych na raka płuca. W 2013 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych). Z tej liczby należy odliczyć około 50% chorych w złym stanie sprawności, z niekontrolowanymi przerzutami do Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) oraz z poważnymi chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i immunoterapii. Liczba chorych na DRP, którzy mogliby być leczeni chemioterapią i atezolizumabem w 1. linii wynosi w Polsce około 1400” (RDTL Tecentriq, AWA Tecentriq). Odpowiada to współczynnikowi zapadalności, a biorąc uwagę krótką długość przeżycia (patrz rozdz. 2.5.1) - też chorobowości / rozpowszechnienia (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2019 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 0,4 na 10 tys. osób.

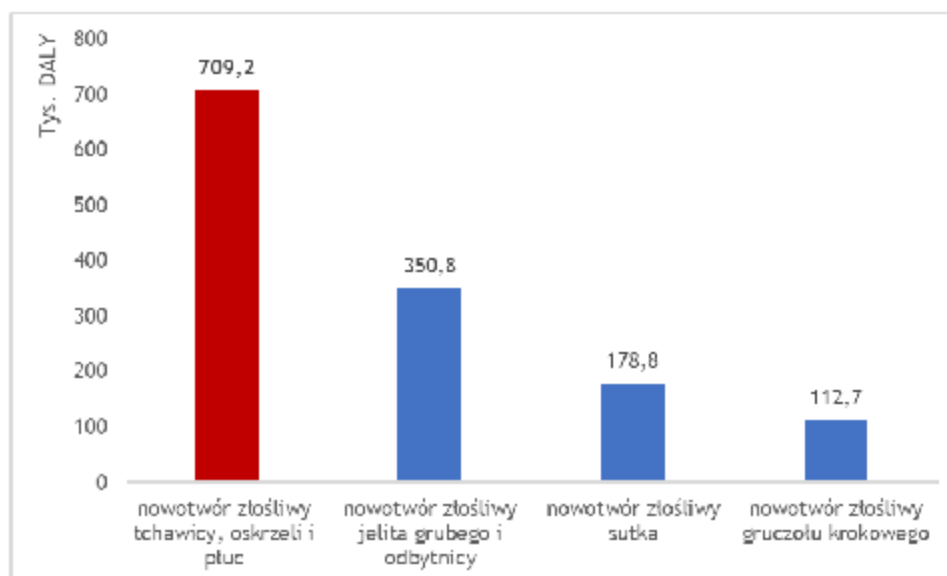
2.4.2 Obciążenie chorobą

Nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli i płuc był **4 spośród wszystkich problemów zdrowotnych** dla Polski pod względem obciążeń DALY (lata życia skorygowanych niesprawnością, ang. *disability adjusted life-years*; pierwsza piątka: choroba niedokrwienna serca, udar, ból dolnego odcinka kręgosłupa, nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli i płuc, cukrzyca). Wartość wskaźnika DALY na 100 tys. ludności, standaryzowanego do wieku była znacznie wyższa od przeciętnej wartości w Unii Europejskiej w 2019 r. (Polska 1051,7, wartość przeciętna w UE 712, 5, wartość najniższa w Szwecji 416,1, wartość najwyższa na Węgrzech 1221,0) (MPZ 2020).

Rak płuca powoduje **największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością** spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (MPZ 2020).

W Polsce w 2019 r. rak tchawicy, oskrzela i płuca generował 2-krotnie większe obciążenie DALY w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytnicy, i stanowił ponad ¼ całości generowanych obciążeń w postaci DALY z powodu nowotworów w Polsce - ok. 710 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością, patrz Ryc. 11 (MPZ 2020).

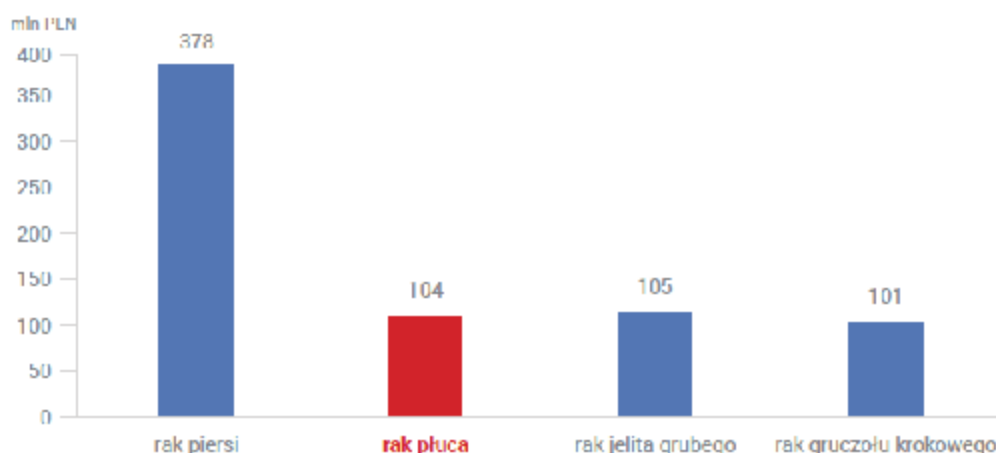
Ryc. 11. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 r. (MPZ 2020).



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, Infama 2014), patrz Ryc. 12. 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 (Dylewska 2016).

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) na temat absencji chorobowej w 2019 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w 2019 r. liczba dni absencji chorobowej i liczba zaświadczeń lekarskich dla jednostki chorobowej C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wyniosły odpowiednio: 383 290 dni (0,2% ogółu liczby dni absencji chorobowej) i 14 910 zaświadczenia (0,1% ogółu liczby zaświadczeń lekarskich z powodu wszystkich jednostek chorobowych - kody A00-Z99) (ZUS 2019).

Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych (ZUS, GUS, Infama 2014, HealthQuest 2017).



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

2.5 Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występują często; są to powszechne objawy wieluchorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc 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. Ze względu na niespecyficzne objawy (duszność, kaszel, zmęczenie, utrata wagi, ból), szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006), gdzie objawy są bardziej nasilone i obejmują objawy takie jak ból kości, żółtaczka, wyczuwalne dotykiem guzki w skórze lub węzłach chłonnych lub objawy neurologiczne (NCCN 2021v2, ACS objawy).

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* (zwięźnienie 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 pachowych), 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. 9. Objawy raka płuca (PTOK 2019).

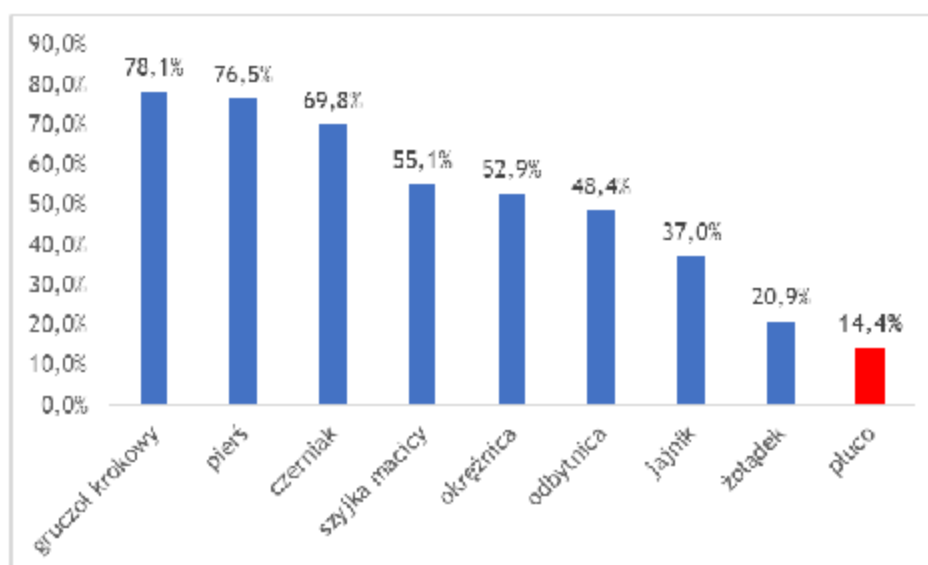
Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> • Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących) • Dusznosc • Krwioplucie • Ból w klatce piersiowej • Nawrotowe lub przedłużające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

2.5.1 Rokowanie

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych - wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 14,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, tj. raka piersi czy raka gruczołu krokowego (patrz ryc. poniżej) (Didkowska 2019, KRN 2019).

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. 13. Odsetek 5-letnich przeżyć netto w Polsce (lata 2010-2014) w oparciu o badanie CONCORD-3 dla wybranych nowotworów złośliwych (Didkowska 2019, CONCORD-3).



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 ujednoliconej metodologii ogólnoswiatowego 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 białaczkę (49%) i **raka płuca (13%) przeżycia były na poziomie przeciętnych w Europie** (Bielska-Lasota 2016).

Zgodnie ze zaktualizowanymi wynikami programu CONCORD, tj. badaniem CONCORD-3, mimo znacznego postępu efektów leczenia nowotworów w Polsce, ich wyniki (w postaci wskaźnika netto 5-letnich przeżyć) są nadal gorsze niż w większości krajów członkowskich Unii Europejskiej (UE). Polska zajmuje ostatnie miejsca w rankingu skuteczności leczenia. Wskaźniki 5-letnich przeżyć netto (lata 2010-2014) w przypadku raka żołądka, okrężnicy, odbytnicy, czerniaka, raka piersi, szyjki macicy i gruczołu krokowego należą do najniższych w Europie, podczas gdy w przypadku raka płuca i jajnika są na miejscu odpowiednio piątym i szóstym spośród 12 analizowanych krajów (Didkowska 2019, CONCORD-3).

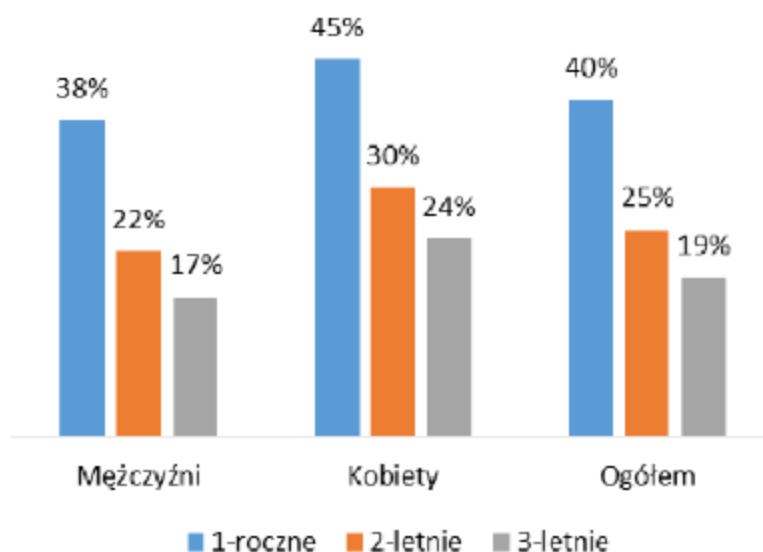
Wśród pacjentów zdiagnozowanych w latach 2014-2016 i obserwowanych do 31 grudnia 2018 roku 3-letnie wskaźniki przeżyć względnych wynosiły 17% (95%CI: 16,3; 17,1%) dla mężczyzn i 24% (95%CI: 23,1; 24,3) dla kobiet. Wskaźniki przeżyć pogarszają się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu (KRN 2019).

Tab. 10. Wskaźniki przeżyć chorych na raka płuca w Polsce (diagnoza w latach 2014-2016, koniec obserwacji do 31-12-2018 roku) według płci (KRN 2019).

Przeżycie	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Obserwowane	Względne*	Liczba	Obserwowane	Względne*
1-letnie	44 168	37,1%	37,8% (37,45-38,3%)	22 869	44,6%	45,2% (44,5%-45,8%)
2-letnie	16 392	21,2%	22,1% (21,7%-22,5%)	10 193	29,0%	29,8% (29,2%-30,4%)
3-letnie	9 378	15,7%	16,7% (16,3%-17,1%)	6 634	22,8%	23,7% (23,1%-24,3%)

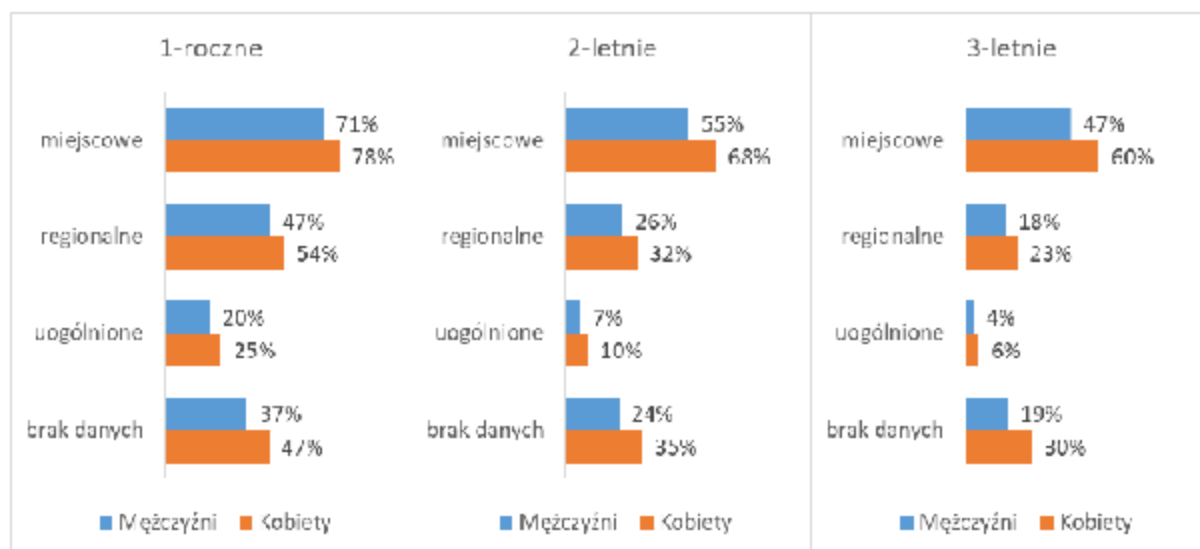
* średnia (95%CI).

Ryc. 14. Wskaźniki przeżyć chorych na raka płuca w Polsce (diagnoza w latach 2014-2016, koniec obserwacji do 31-12-2018 roku) według płci (KRN 2019).



Źródło: KRN 2019.

Ryc. 15. 1-letnie, 3-letnie, 5-letnie wskaźniki przeżyć względnych chorych na raka płuca w Polsce zdiagnozowanych w latach 2014-2016 w zależności od stadium zaawansowania (KRN 2019).



Źródło: KRN 2019.

Rodzaj leczenia bardzo silnie różnicuje szanse przeżycia pacjentów z rakiem płuca - względne wskaźniki 3-letnich przeżyć pacjentów, którzy otrzymali leczenie radykalne, wynoszą 43% u mężczyzn i 55% u kobiet, a leczenie paliatywne i objawowe pozwoliło uzyskać wyniki na poziomie odpowiednio 6% i 4% u mężczyzn i 8% i 7% u kobiet (KRN 2019).

Rokowanie w **drobnokomórkowym raku płuc** jest złe, gorsze w porównaniu do rozpoznania NDRP. Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynoszą jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net).

Chorzy z DRP nieleczeni przeżywają 1,5-3 miesiące, leczeni w chorobie ograniczonej - 10-16 miesięcy, a w rozsianej - 6-11 miesięcy (Boehringer Ingelheim).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Według danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) z lat 1983-2012 mediana przeżycia u chorych na **drobnokomórkowego raka płuc** w poszczególnych dekadach utrzymywała się na poziomie 7 miesięcy, a 12-mies. względny wskaźnik przeżyć (ang. *relative survival rates*, RSR) pozostał stabilny na poziomie ok. 30%, podczas gdy 5-letni RSR poprawiał się w kolejnych dekadach od 4,9% przez 5,9% do 6,4% (Wang 2017).

5-letnie przeżycie w **drobnokomórkowym raku płuc** wynosi 6% (wszystkie stadia), w tym 27% w stadium zaawansowania miejscowego, 16% w stadium zaawansowania regionalnego i 3% w stadium przerzutów odległych (American Cancer Society 2020). Tylko u jednej trzeciej pacjentów rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie (ESMO 2013).

Odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną DRP wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości (Interna Medycyna Praktyczna 2020).

Rokowanie w **drobnokomórkowym raku płuc** w postaci przeżycia 5-letniego wynosi 15-25% w stadiach I-III i **<1-2% w stadium IV/chorobie rozległej** (Krzakowski 2019, PGRP 2007).

Zgodnie z przeglądem systematycznym dotyczącym przeżycia w DRP mediana przeżycia w chorobie ograniczonej i rozległej wyniosła odpowiednio 18,1 mies. i 9,6 mies. (Jones 2020).

Do czynników o korzystnym wpływie na rokowanie pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w ograniczonej postaci choroby należą: dobry stan sprawności, brak znaczącego ubytku masy ciała, płeć żeńska, wiek poniżej 70 lat oraz prawidłowa wartość stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy. W stadium choroby uogólnionej, oprócz wymienionych czynników, lepsze rokowanie dotyczy pacjentów z pojedynczym ogniskiem przerzutowym (Yip 2000, PGRP 2007).

2.6 Leczenie drobnokomórkowego raka płuca w Polsce

Podstawową metodą leczenia DRP jest chemioterapia (najczęściej 4-6 cykli dwulekowego schematu zawierającego cisplatynę albo karboplatynę w połączeniu z etopozydem). W przypadku nawrotu po pierwszorazowym leczeniu należy rozważyć możliwość ponownego zastosowania chemioterapii. Dolegliwości w obrębie klatki piersiowej oraz objawowe przerzuty w OUN lub kościach u chorych po przebytej chemioterapii stanowią wskazanie do paliatywnego napromieniania (Interna Medycyna Praktyczna 2020).

1. Leczenie postaci ograniczonej (stopień I-III): chemioterapia + napromienianie pierwotnego ogniska nowotworu w klatce piersiowej oraz regionalnych węzłów chłonnych; najskuteczniejsze równoczesne zastosowanie obu metod. W szczególnych przypadkach możliwe leczenie operacyjne. U chorych z remisją nowotworu w klatce piersiowej dodatkowo elektywne napromienianie mózgu (Interna Medycyna Praktyczna 2020).

2. Leczenie postaci rozsianej (stopień IV): u chorych w dobrym stanie klinicznym stosuje się chemioterapię wg zasad dla postaci ograniczonej (jeśli dostępny, należy dołączyć do chemioterapii atezolizumab; data aktualizacji artykułu to 10 sierpnia 2020 r., w związku z tym nie wymieniono durwalumabu ze względu na jego rejestrację dopiero 27 sierpnia 2020 r.). U chorych z remisją nowotworu w klatce piersiowej dodatkowo napromienia się elektywnie mózg (Interna Medycyna Praktyczna 2020). **W zagranicznych najnowszych wytycznych pojawia się również możliwość stosowania leczenia skojarzonego durwalumabem z platyną (karboplatyną lub cisplatyną) i etopozydem** jako alternatywna do leczenia atezolizumabem, karboplatyną i etopozydem (NCCN 2021v2).

Odnosnie do stosowania PCI w rozległej postaci DRP należy zauważyć, że na świecie odchodzi się od tego trendu (Takahashi 2017), a ewentualne rekomendacje kliniczne są kontrowersyjne i nie ma 100% konsensusu na ten temat, a do sformułowania rekomendacji dla PCI użyto słowa „rozważyć” (NICE 2021, NICE 2019, NCCN 2021v2):

- wytyczne NCCN: opierając się na sprzecznych wynikach z badania japońskiego (Takahashi 2017) i EORTC (Slotman 2007), NCCN ostatnio złagodziło zalecenia dotyczące PCI u pacjentów z ES-SCLC na z „rozważyć” PCI na „rozważyć” PCI lub obrazowanie mózgu (ściśła obserwacja; NCCN 2021v2);
- wytyczne NICE: w związku z tym, że profilaktyczne napromienianie czaszki może niekorzystnie wpłynąć na jakość życia, a korzyści w zakresie przeżycia są ograniczone, a co więcej – istnieją dowody z badania przeprowadzonego poza Wielką Brytanią, że rutynowe kontrole MRI mogą być bardziej kosztowo efektywne – komisja wydała zalecenie badawcze dotyczące oceny profilaktycznego napromieniania czaszki w porównaniu z rutynowymi kontrolami MRI w rozległym DRP. NICE po dokonaniu własnej oceny w ramach analizy z 2019 r. w związku ze sprzecznymi

dowodami z badania japońskiego (Takahashi 2017) i EORTC (Slotman 2007) zgodziło się, że określenie „rozważyć” oddaje bardziej właściwą siłę zalecenia dla PCI w postaci rozległej DRP. Ponadto z doświadczenia klinicznego komisji wynika, że PCI jest korzystna w małej i wyselekcjonowanej podgrupie osób. Komisja zwróciła uwagę, że zarówno Slotman 2007, jak i Takahashi 2017 mają kryteria wykluczenia, które odzwierciedlają obecną praktykę w Wielkiej Brytanii przy rozważaniu PCI. W związku z tym zalecenie rozważenia PCI zostało ograniczone do osób, u których choroba zareagowała na leczenie pierwszego rzutu, aby odzwierciedlić kryteria włączenia zawarte w Slotman 2007 i Takahashi 2017 (NICE PCI).

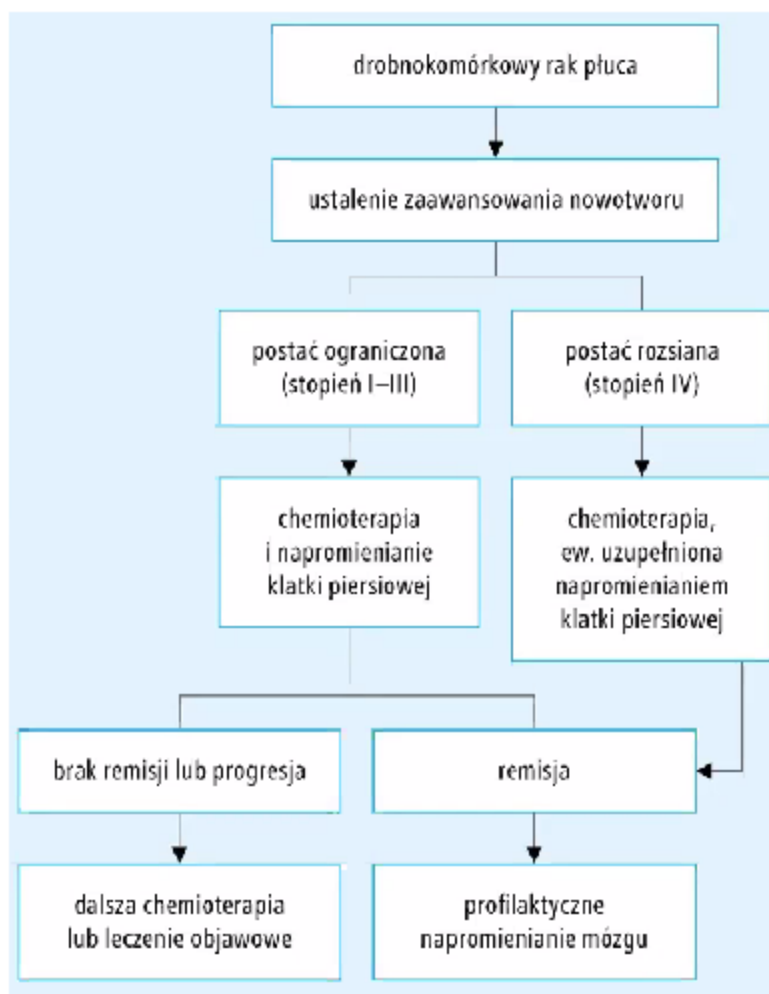
Potwierdzają to wyniki badania CASPIAN: w momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1. W związku z tym PCI było dozwolone tylko w grupie platyny z etopozydem według uznania badacza – 21 (8%) chorych w grupie kontrolnej otrzymało PCI (2 z 27 pacjentów z przerzutami do mózgu w charakterystyce początkowej i 19 z 242 bez przerzutów do mózgu w charakterystyce początkowej; Chen 2020 plakat). Należy jednak zauważyć, że pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89).

Ponadto, przeżycie całkowite (ryzyko zgonu) i przeżycie wolne od progresji (ryzyko progresji lub zgonu) uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie, co jest spójne z wynikami analiz ITT. Powyższe wyniki kliniczne uległy poprawie także pomimo tego, że w ramieniu komparatora (EP) było dopuszczone więcej cykli chemioterapii niż w ramieniu durwalumabu. Również wyniki dotyczące bezpieczeństwa w tych podgrupach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa każdej składowej substancji czynnej i wynikami analiz ITT. U wszystkich pacjentów w ramieniu EP, niezależnie od obecności przerzutów do mózgu, odsetek osób, u których wystąpiły nowe przerzuty do mózgu przy pierwszej progresji choroby, był podobny, niezależnie od tego, czy byli poddani PCI czy też nie (nowe przerzuty do mózgu wystąpiły u 2 z 21 [9,5%] pacjentów, którzy otrzymali PCI i u 29 z 248 [11,7%] pacjentów, którzy nie otrzymali PCI; Chen 2020 plakat).

Podsumowując, u pacjentów z rozległym DRP przerzuty do mózgu są częste i wiążą się ze złymi wynikami klinicznymi. Rola PCI u pacjentów z rozległym DRP po leczeniu platyną i etopozydem pozostaje kontrowersyjna, a dowody na jej potencjalne korzyści w odniesieniu do wpływu na OS są sprzeczne (Slotman 2007, Takahashi 2017, Nosaki 2018).

Poniżej przedstawiono schemat postępowania w DRP na podstawie Intemy Szczeklika (Szczekliki 2019).

Ryc. 16. Schemat postępowania w DRP (Szczeklik 2019).



Źródło: Szczeklik 2019.

Szczegółowe zalecenia leczenia DRP zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. przedstawiono poniżej.

Leczenie pierwotne DRP

1. Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP (tj. **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP**; Saltos 2020, Pierret 2020). **Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem w różnych modyfikacjach** (np. cisplatyna 80 mg/m² – dzień 1. lub 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3., cykle co 21 dni). Ograniczeniem dla stosowania schematu cisplatyna + etopozyd jest **współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatyną** (w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6).

Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAW lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² – dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² – dzień 1., winkrystyna 2 mg – dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² – dzień 1.-3., cykle co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RT klatki piersiowej (PTOK 2019).

Standardowe leczenie obejmuje podanie **4-6 cykli CHT**. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie ma uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów CHT, leczenie podtrzymujące oraz intensyfikowane (PTOK 2019).

2. Radiochemioterapia

U chorych z **ograniczoną postacią DRP** (stopnie I-III według klasyfikacji TNM), celowe jest zastosowanie równoczesnej CHT (schematem z wyboru jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu) oraz RT klatki piersiowej (RCHT). W przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii należy stosować kolejno chemioterapię i radioterapię (PTOK 2019).

Do RCHT kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Radiochemioterapii nie stosuje się u chorych z limfangiozą płucną i/lub z płynem w jamie opłucnej oraz w sytuacji, gdy nie można objąć zmiany należną dawką RT z powodu jej znacznych wymiarów (PTOK 2019).

U chorych z **postacią ograniczoną (stopnie I-III) i rozległą (stopień IV), u których uzyskano odpowiedź w wyniku RCHT lub CHT**, u chorych bez progresji można zastosować **elektywną RT mózgowia** (PTOK 2019). Odnosnie do stosowania PCI **w rozległej postaci DRP** należy zauważyć, że na świecie odchodzi się od tego trendu (Takahashi 2017), a ewentualne rekomendacje kliniczne są kontrowersyjne i nie ma 100% konsensusu na ten temat, a do sformułowania rekomendacji dla PCI użyto określenia „rozważyć” (NICE 2021, NICE 2019, NCCN 2021v2).

3. Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP stosuje się bardzo rzadko – można je rozważać **jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0** (mniej niż 5% wszystkich chorych na DRP). Leczenie chirurgiczne poprzedza się pełną oceną zasięgu nowotworu (w tym – mediastinoskopia). Jeżeli rozpoznanie DRP ustalono śródoperacyjnie i istnieje możliwość radykalnego wycięcia zmiany, usuwa się płat i wykonuje radykalną limfadenektomię (pneumonektomia nie jest zalecana, ponieważ rozległy zabieg może utrudnić późniejszą CHT). Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełniane pełną CHT (4-6 cykli), a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć RT. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną RT mózgowia (PTOK 2019). Odnosnie do stosowania PCI **w rozległej postaci DRP** należy zauważyć, że na świecie odchodzi się od tego trendu (Takahashi 2017), a ewentualne rekomendacje kliniczne są kontrowersyjne i nie ma 100% konsensusu na ten temat, a do sformułowania rekomendacji dla PCI użyto słowa „rozważyć” (NICE 2021, NICE 2019, NCCN 2021v2).

Leczenie chirurgiczne (wycięcie zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi w następstwie CHT) stosuje się także u wybranych chorych z postacią mieszaną (DRP i NDRP) (PTOK 2019).

Leczenie chorych z nawrotem

Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej CHT lub RCHT zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności (PTOK 2019).

U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub z remisją

trwającą krócej niż 3 miesiące szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii (np. schemat CAE lub CAV po wcześniejszym zastosowaniu schematu cisplatyny i etopozydu) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² dożylnie – dzień 1.-5., co 21 dni) (PTOK 2019).

W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RT) uzależniony jest od stanu chorego, wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych (PTOK 2019).

Liczba cykli CHT drugiej linii zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści. W wybranych przypadkach stosuje się paliatywną RT (PTOK 2019).

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

Leczenie postaci rozległej – podsumowanie postępów

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 2002). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu – niepowodzenia badań KEYNOTE-604, CheckMate451 i Reck 2016), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, ponadto atezolizumab jest zarejestrowany w ograniczonej populacji, tylko z karboplatyną, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ). Brak dostępu do skutecznego, celowanego leczenia w pierwszej linii leczenia ES-SCLC powoduje, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźnik przeżyć 3-letnich w DRP w stadium rozległym wynosi 15-25% (Raport DRP 2020).

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w dn. 29.09.2020 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- **Wytyczne polskie**

- o PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; dostępne wytyczne z 2019 r.),¹
- o stanowisko ekspertów odnośnie immunoterapii u chorych na DRP (Paweł Krawczyk [Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie], Dariusz M. Kowalski [Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie], Rodryg Ramlau [Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu], Rafał Dziadziuszko [Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny], Maciej Krzakowski [Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie]; Krzakowski 2021),

- **Wytyczne zagraniczne**

- o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*; dostępna wersja druga wytycznych na 2021 r.),
- o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*; dostępne wytyczne z 2019 r. i ścieżki terapeutyczne z 2021 r.),
- o ESMO (*European Society for Medical Oncology*; dostępne wytyczne z 2013 r.),
- o ACCP (*American College of CHEST Physicians*; dostępne wytyczne z 2013 r.),
- o ASCO (*American Society of Clinical Oncology*; dostępne wytyczne z 2015 i 2021 r.),
- o NCI (*National Cancer Institute*; dostępne wytyczne zaktualizowane w 2021 r.),
- o CCA (*Cancer Council Australia*; dostępne wytyczne z 2018/2015² r.),
- o NHCPRC (*National Health Commission of the People's Republic of China*; dostępne wytyczne z 2018 r. - wersja angielska opublikowana w 2019 r.),
- o CCOP-LCDSG 2018 (*Cancer Care Ontario's Program i Lung Cancer Disease Site Group*; dostępne wytyczne z 2018 r.),
- o LCA (*London Cancer Alliance*; dostępne wytyczne z 2013 r. zaktualizowane w 2016 r.),
- o HSE (*Health Service Executive*; dostępne wytyczne z 2017 r.).

Wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego CASPIAN, wskazujące na skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem u chorych z wcześniej nieleczonym ES-SCLC w porównaniu z platyną i etopozydem, zostały opublikowane pod koniec roku 2019 (Paz-Ares 2019).

W oparciu o wyniki badania CASPIAN Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*U. S. Food and Drug Administration, FDA*) zatwierdziła durwalumab w połączeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym

¹ analizowano tylko najnowsze wytyczne.

² teoretycznie data modyfikacji strony to maj 2018, ale data przeglądu wszystkich rekomendacji w rozdziale dotyczącym postaci rozległej DRP to grudzień 2015.

drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC) 27 marca 2020 r., podczas gdy Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) - 27 sierpnia 2020 r. (FDA Imfinzi, EMA Imfinzi).

W związku z powyższym durwalumab w leczeniu postaci rozległej DRP (tj. stopniu IV zaawansowania choroby) pojawia się jedynie w najnowszych wytycznych, tj. wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* na 2021 rok.

W pozostałych wytycznych, w tym polskich, nie wskazano miejsca durwalumabu w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych.

Zgodnie z wytycznymi NCCN zarówno schemat durwalumab + karboplatyna + etopozyd, jak i schemat durwalumab + cisplatyna + etopozyd wymieniane są w ramach preferowanych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP (4 cykle wspomnianych schematów a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem). Poza tymi dwoma schematami preferowaną opcję leczniczą w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP stanowi również schemat atezolizumab + karboplatyna + etopozyd (4 cykle a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem). Schematy karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd również zalecane są w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP, ale nie są schematami preferowanymi. Dodatkowo w szczególnych okolicznościach zalecane są karboplatyna lub cisplatyna + irynotekan (NCCN 2021).

Z uwagi na brak refundacji leczenia celowanego wśród polskich chorych na DRP istnieje znacząca **niezaspokojona potrzeba kliniczna** uzyskania dostępu do leczenia wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wprowadzenie finansowania immunoterapii ze środków publicznych stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy (Raport DRP 2020).

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby (większość pacjentów z rozległym DRP ma nawrót w ciągu pół roku po chemioterapii) i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma (NICE wręcz zaleca informowanie pacjentów, u których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszego rzutu, że istnieją bardzo ograniczone dowody na to, że chemioterapia drugiej linii przyniesie korzyści; NICE 2021). Leczenie celowane powinno być zatem stosowane jak najwcześniej, tj. już w 1 linii a nie w 2 czy 3 linii.

Tab. 11. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych pod kątem I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuc w stadium rozległym (PTOK 2019, NCCN 2021, NICE 2019, NICE 2021, ESMO 2013, ACCO 2013, ASCO 2015, NCI 2021, CCA 2018/2015, CCOP-LCDSG 2018, HSE 2017, LCA 2016, NHCPRC 2018, RDTL Tecentriq, AWA Tecentriq).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2019	<p><u>Rekomendacje w DRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub – w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii – kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A). W zaleceniach w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). • Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważyć jedynie w przypadku zaawansowania w stopniach T1-2 N0 (III, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (w dawce 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2-5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A). • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz – u wybranych chorych – napromienianie klatki piersiowej (I, B). • Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B). • Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas pierwotnego leczenia. Szczegółowe zalecenia patrz rozdz. 2.6.
Krawczyk 2021 (stanowisko ekspertów)	<p><u>Postać rozległa DRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia <p><i>Pierwsza linia leczenia</i></p> <p>U chorych na DRP w stadium ED stosuje się w I linii chemioterapię, a leczenie ma założenie paliatywne. Zaleca się stosowanie 4-6 cykli leczenia z udziałem cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu (schemat PE lub KE). Czas leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi obiektywnej ocenianej według kryteriów RECIST.</p> <p>Istnieją rzadko stosowane schematy w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny i etopozydu (np. schemat z udziałem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>po pochodnych platyny oraz irynotekanu). Alternatywnym schematem jest chemioterapia trójlekowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozytu (CAV lub CAE), aczkolwiek skuteczność jest nieco mniejsza.</p> <p>W trakcie chemioterapii nie ma wskazań do intensyfikacji dawek oraz przedłużania leczenia powyżej 6 cykli.</p> <p>Z uwagi na ryzyko progresji choroby po zakończeniu chemioterapii I linii konieczna jest regularna kontrola za pomocą badania KT wykonywanego co 3 miesiące, co dotyczy chorych potencjalnie kwalifikujących się do II linii leczenia.</p> <p><i>Druga linia leczenia</i></p> <p>U chorych na DRP w stadium ED z progresją choroby w trakcie chemioterapii I linii lub z wczesnym nawrotem (przed upływem 6 tygodni) nie ma przesłanek do stosowania chemioterapii II linii.</p> <p>U większości chorych należy wówczas zastosować wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające.</p> <p>U chorych z krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie (progresja w czasie 3-6 miesięcy) w II linii leczenia należy rozważyć zastosowanie topotekanu w monoterapii. Coraz rzadziej u takich chorych wykorzystuje się schematy CAV lub CAE.</p> <p>Chorzy z odpowiedzią na chemioterapię I linii trwającą ponad 6 miesięcy mogą odnieść korzyść z ponownego zastosowania schematu wykorzystywanego w I linii leczenia (reindukcja).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioimmunoterapia <p>Od kilkudziesięciu lat jedyną metodą leczenia chorych na DRP w stadium ED była chemioterapia. Nową metodą o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych jest skojarzenie immunoterapii i chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia w połączeniu z atezolizumabem – badanie IMpower 133 (atezolizumab + karboplatyna+etopozyd w I linii leczenia - postaci rozległej DRP), - chemioterapia w połączeniu z durwalumabem – badanie CASPIAN (durwalumab + cisplatyna/karboplatyna+etopozyd w I linii leczenia postaci rozległej DRP). <p>W wytycznych wspomniano, że w I linii leczenia postaci rozległej DRP oceniana była również chemioterapia w połączeniu z pembrolizumabem (badanie Keynote-604 : pembrolizumab + cisplatyna/karboplatyna+etopozyd), jednakże w badaniu nie uzyskano znamiennej różnicy w zakresie OS. Jako przeciwciała zarejestrowane w leczeniu postaci rozległej DRP wymieniane są zatem jedynie atezolizumab i durwalumab.</p>
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2021 (USA)	<p><u>Leczenie w postaci rozległej DRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bez objawów miejscowych lub przerzutów do mózgu: 1) dobry stan sprawności (0-2), słaby stan sprawności (3-4) związany z DRP: systemowa terapia skojarzona, w tym leczenie wspomagające; 2) słaby stan sprawności (3-4) niezwiązany z DRP: leczenie zindywidualizowane, w tym leczenie wspomagające; • z objawami miejscowymi: 1) zespół żyły głównej górnej, niedrożność płata, przerzuty do kości: terapia systemowa +/- radioterapia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(RT) w obrębie miejsc objawowych; w przypadku wysokiego ryzyka złamania z powodu kostnego upośledzenia strukturalnego należy rozważyć stabilizację ortopedyczną i paliatywną radioterapię wiązką zewnętrzną; 2) kompresja rdzenia kręgowego: radioterapia w obrębie miejsc objawowych przed terapią systemową, chyba że niezbędna jest natychmiastowa terapia systemowa;</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przerzutami do mózgu: 1) bezobjawowe: można zastosować terapię systemową przed RT mózgu po zakończeniu indukcji za pomocą terapii systemowej; 2) objawowe: RT mózgu przed terapią systemową, chyba że wskazana jest natychmiastowa terapia systemowa. Odnośnie do stosowania PCI w rozległej postaci DRP, opierając się na sprzecznych wynikach z badania japońskiego (Takahashi 2017) i EORTC (Slotman 2007), NCCN ostatnio złagodziło zalecenia dotyczące PCI u pacjentów z ES-SCLC na z „rozważyć” PCI na „rozważyć” PCI lub obrazowanie mózgu (ściśła obserwacja). <p><u>Zalecane terapie systemowe w pierwszej linii leczenia w chorobie rozległej:</u></p> <p>1) preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna + etopozyd + atezolizumab 4 cykle a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem, • karboplatyna + etopozyd + durwalumab 4 cykle a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem, • cisplatyna + etopozyd + durwalumab 4 cykle a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem; <p>2) Inne rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd; <p>3) przydatne w szczególnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna lub cisplatyna + irynotekan.
<p>NICE 2019, NICE 2021 (UK)</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia DRP w stadium rozległym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy proponować chemioterapię skojarzoną opartą na platynie chorem z postacią rozległą DRP (T1-4, N0-3, M1a / b - w tym przerzutem do mózgu), jeśli są wystarczająco sprawni. Oceniaj stan pacjenta przed każdym cyklem chemioterapii i zaproponuj maksymalnie 6 cykli, w zależności od odpowiedzi i toksyczności. • Rozważyć radioterapię klatki piersiowej z profilaktycznym napromieniowaniem czaszki u pacjentów z postacią rozległą DRP, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na chemioterapię w obrębie klatki piersiowej i przerzutach odległych. • Rozważyć profilaktyczne napromienianie czaszki u pacjentów z postacią rozległą DRP i stanem sprawności WHO od 0 do 2, o ile nastąpiła odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu. • Atezolizumab z karboplatyną i etopozydem jest zalecany jako opcja w nieleczonym rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca u dorosłych, tylko jeśli: mają status sprawności ECOG równy 0 lub 1 i firma dostarcza atezolizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2013 (Europa)</p>	<p>Leczenie DRP w IV stopniu zaawansowania jest paliatywne. Wszyscy pacjenci z SCLC odpowiadający na leczenie pierwszego rzutu powinni zostać ocenieni pod kątem profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI, ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>).</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia DRP w chorobie przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się 4-6 cykli etopozydu z cisplatyną lub karboplatyną [I, B]. • U młodych pacjentów i pacjentów z chorobą miejscową zaleca się stosowanie etopozydu i cisplatyny [II, B]. • Irynotekan - cisplatyna, gemcytabina - karboplatyna (tylko u pacjentów ze słabym rokowaniem) i i.v. lub doustny topotekan-cisplatyna stanowią alternatywne opcje, jeśli etopozyd jest przeciwwskazany [II, C]. • Pacjenci w dostatecznie dobrym PS z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie pierwszego rzutu powinni być oceniani pod kątem PCI [II, B]. • Rutynowe stosowanie napromieniania klatki piersiowej u pacjentów z przerzutowym DRP nie jest zalecane [II, C].
<p>ACCP 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z postacią ograniczoną lub rozległą DRP, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wstępne, zaleca się profilaktyczne napromienianie czaszki (1B). • U pacjentów z postacią rozległą DRP, którzy przeszli chemioterapię i uzyskali całkowitą odpowiedź w obszarze poza klatką piersiową i całkowitą lub częściową odpowiedź w obszarze klatki piersiowej, sugerowana jest konsolidująca radioterapia klatki piersiowej (2C). • U pacjentów z postacią ograniczoną lub rozległą DRP zaleca się od czterech do sześciu cykli chemioterapii opartej na platynie z cisplatyną lub karboplatyną w skojarzeniu z etopozydem lub irynotekaniem zamiast innych schematów chemioterapii (1A). • U starszych pacjentów z postacią rozległą DRP i dobrym PS (ECOG 0 do 2) zalecane jest leczenie chemioterapią opartą na karboplatynie (2A). • U starszych pacjentów z DRB i słabym PS sugeruje się leczenie chemioterapią, jeśli słaby PS jest spowodowany DRP (2C).
<p>ASCO 2015, ASCO 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z postacią ograniczoną lub rozległą DRP zaleca się od czterech do sześciu cykli chemioterapii opartej na platynie z cisplatyną lub karboplatyną w skojarzeniu z etopozydem lub irynotekaniem zamiast innych schematów chemioterapii (1A). • U starszych pacjentów z postacią rozległą DRP i dobrym PS (ECOG 0 do 2) zalecane jest leczenie chemioterapią opartą na karboplatynie (2A). • U starszych pacjentów z DRB i słabym PS sugeruje się leczenie chemioterapią, jeśli słaby PS jest spowodowany DRP (2C). • U pacjentów z postacią rozległą DRP z odpowiedzią na leczenie chemioterapią zaleca się konsultację z onkologiem zajmującym się radioterapią w celu podjęcia wspólnej decyzji pomiędzy PCI a nadzorem MRI. • U pacjentów z postacią rozległą DRP z odpowiedzią na samą chemioterapię, ale pozostałym guzem w klatce piersiowej, zalecana jest RT klatki piersiowej. • U pacjentów z postacią rozległą DRP z odpowiedzią na chemioterapię i immunoterapię oraz chorobę resztkową w klatce piersiowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	RT klatki piersiowej jest warunkowo zalecane.
NCI 2021	<p>Do standardowych opcji leczenia postaci rozległej DRP należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modulacja immunologicznego punktu kontrolnego i chemioterapia skojarzona <p>Dwa inhibitory PD-L1, atezolizumab i durwalumab, wykazały wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) w połączeniu z platyną i etopozydem w porównaniu z platyną i etopozydem: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (badanie IMpower133) oraz durwalumab (± tremelimumab**) w skojarzeniu z platyną i etopozydem (badanie CASPIAN). Z kolei leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią nie wykazało istotnych różnic (vs chemioterapia) w odniesieniu do OS w badaniu Keynote-604.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia skojarzona <p>Powszechnie podawane jako dwulekowe połączenie platyny i etopozydu w dawkach wywołujących co najmniej umiarkowane działanie toksyczne - cisplatyna wiąże się ze znacznymi działaniami toksycznymi i wymaga nawodnienia płynami, co może być problematyczne u pacjentów z chorobami układu krążenia. Karboplatyna jest dawkowana w zależności od czynności nerek i wiąże się z mniejszym niehematologicznym działaniem toksycznym. Wydaje się, że inne schematy dają podobne wyniki w zakresie przeżycia, ale były badane mniej intensywnie lub są rzadziej stosowane (cisplatyna + irynotekan, ifosfamid + cisplatyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + winkrystyna, cyklofosfamid + etopozyd + winkrystyna, cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia <p>Radioterapia miejsc przerzutów, które prawdopodobnie nie mogą być natychmiast złagodzone przez chemioterapię, zwłaszcza przerzuty do mózgu, zewnątrzoponowe i kostne, jest standardową opcją leczenia pacjentów z postacią rozległą DRP. Przerzuty do mózgu leczy się za pomocą radioterapii całego mózgu. Czasami radioterapia klatki piersiowej jest stosowana w przypadku zespołu żyły głównej górnej, ale sama chemioterapia, z radioterapią zarezerwowaną dla pacjentów nie wykazujących odpowiedzi, jest właściwym leczeniem początkowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia klatki piersiowej u pacjentów reagujących na chemioterapię <p>U pacjentów z postacią rozległą DRP leczeni chemioterapią, którzy uzyskali odpowiedź na to leczenie, może zostać rozważona radioterapia klatki piersiowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyczne napromienianie czaszki (PCI) <p>U pacjentów z postacią rozległą DRP leczeni chemioterapią, którzy uzyskali odpowiedź na to leczenie, może zostać rozważone PCI. Wydaje się, że skojarzona chemioterapia z radioterapią klatki piersiowej nie poprawia przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią u pacjentów z postacią rozległą DRP.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W ramach opcji leczenia w trakcie oceny klinicznej wymienione zostały: nowe schematy leczenia, alternatywne dawki i dawkowanie leków.
CCA 2018/2015* (Australia)	<p><u>Postać rozległa DRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat leczenia etopozydem platyny jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. U niektórych pacjentów alternatywą może być irynotekan-platyna.
NHCPRC 2018 (Chiny)	<p><u>Postać rozległa DRP</u></p> <p>Pacjenci z ECOG PS 0-2 lub ECOG PS 3-4 wynikającym z DRP powinni otrzymać kompleksową terapię, w tym chemioterapię. W ramach pierwszej linii zalecany jest schemat etopozyd + cisplatyna lub etopozyd + karboplatyna, schemat irynotekan + cisplatyna lub irynotekan + karboplatyna przez 4-6 cykli chemoterapii (w innym miejscu wytycznych wymieniany również etopozyd w połączeniu z luoplatyną). Pacjenci z wynikiem ECOG PS 3-4 nie wywołanym przez nowotwór powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez miejscowych objawów i bez przerzutów do mózgu. <p>Dla pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią po chemioterapii pierwszej linii może być brana pod uwagę radioterapia klatki piersiowej. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym wstępnym leczeniu powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z miejscowymi objawami. <p>Należy przeprowadzić selektywne leczenie miejscowe na podstawie pierwszej linii chemioterapii. Pacjenci z zespołem żyły głównej górnej lub obturacyjną niedodmą lub uciskiem rdzenia kręgowego mogą otrzymywać selektywną miejscową radioterapię. Oprócz selektywnego paliatywnego napromieniania zewnętrznego, pacjenci z przerzutami do kości mogą również mieć wykonaną miejscową fiksację ortopedyczną w miejscach o wysokim ryzyku złamania, o ile to konieczne. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym leczeniu wstępnym powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki.</p>
CCOP-LCDSG 2018 (Kanada)	<p><u>Postać rozległa DRP (stopień IV zaawansowania)</u></p> <p>Radioterapia klatki piersiowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić dodanie radioterapii klatki piersiowej do standardowej chemioterapii jako podstawowej praktyki w celu uzyskania korzyści w odniesieniu do przeżycia; można jednak rozważyć jej zastosowanie w indywidualnych przypadkach w celu zmniejszenia lokalnych nawrotów. <p>Chemoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane schematy terapii u dorosłych pacjentów leczonych łączoną terapią modalną to platyna + etopozyd; opcja alternatywna to cisplatyna + irynotekan, ale jest związana ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Standardowe schematy: cisplatyna + etopozyd, karboplatyna + etopozyd, cisplatyna + irynotekan, karboplatyna + irynotekan. Schematy nieużywane rutynowo: cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrystyna; cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrystyna, etopozyd; cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), etopozyd. Dowody nie potwierdzają rutynowego stosowania schematów o zintensyfikowanym dawkowaniu.</p>
LCA 2016	<p><u>Postać rozległa DRP (T0-4, N0-3, M1; lub M0 medycznie nieodpowiedni do radykalnej terapii)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane leczenie pierwszej linii to 4-6 cykli karboplatyny lub cisplatyny w połączeniu z etopozydem. Ocena odpowiedzi radiologicznej na chemioterapię powinna odbywać się co 2-3 cykle chemioterapii. <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których wystąpiła pełna odpowiedź w miejscach poza klatką piersiową, można rozważyć konsolidacyjną radioterapię klatki piersiowej. • Paliatywną radioterapię klatki piersiowej należy proponować pacjentom z rozległą postacią choroby i objawami wewnątrz klatki piersiowej, które nie reagują na chemioterapię. • PCI jest zalecana u pacjentów bez progresji na chemioterapii. Pacjentom z przerzutami do mózgu należy zaproponować paliatywną radioterapię całego mózgu. • Wysokodawkowa paliatywna konsolidacyjna radioterapia klatki piersiowej - do rozważenia u chorych, którzy po zakończeniu chemioterapii osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź, bez choroby opłucnej i przerzutów do mózgu.
HSE (Irlandia) 2017	<p><u>Postać rozległa DRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się zastosowanie schematów opartych na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) + etopozyd zarówno u pacjentów z ograniczoną jak i rozległą postacią DRP (A). Możliwe jest również rozważenie schematów bez pochodnych platyny (A). • Nie zaleca się stosowania leczenia podtrzymującego (C) • W leczeniu pacjentów z rozległą postacią choroby, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię rekomenduje się konsolidacyjne profilaktyczne napromienianie mózgowia (A); można rozważyć także konsolidacyjną RT klatki piersiowej (A)

* teoretycznie data modyfikacji strony to maj 2018, ale data przeglądu wszystkich rekomendacji w rozdziale dotyczącym postaci rozległej DRP to grudzień 2015; ** ramię z tremelimumabem nie wykazało wpływu na OS (w badaniu CASPIAN nie było istotnej statystycznie różnicy w ramieniu chemioterapii z tremelimumabem vs samej chemioterapii; Goldman 2021) i dlatego nie ma rejestracji z tremelimumabem.

Parametr	Wartość*
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3 Interwencja

Pod koniec roku 2019 zostały opublikowane wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego CASPIAN, wskazujące na skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem u chorych z wcześniej nieleczonym ES-SCLC w porównaniu z platyną i etopozydem (Paz-Ares 2019). Ponadto pod koniec roku 2020 opublikowano analizę dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 25,1 miesiąca; Goldman 2021).

W oparciu o wyniki badania CASPIAN Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*U. S. Food and Drug Administration, FDA*) zatwierdziła durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC) 27 marca 2020 r., podczas gdy Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) - 27 sierpnia 2020 r. (FDA Imfinzi, EMA Imfinzi).

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 14 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Imfinzi.

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

Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (Imfinzi ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg/10 mL (50 mg/mL), kod 05000456031493 (obecnie w ramach NDRP refundowana jest również inna prezentacja, którą pominięto, ponieważ nie dotyczy jej niniejszy wniosek refundacyjny)
Kod ATC i nazwa grupy	L01XC28, durwalumab
Substancja czynna	Durwalumab
Wnioskowane wskazanie	Pierwsza linia leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną).
Dawkowanie	Dawkowanie w rozległym DRP: Zalecana dawka durwalumabu to 1500 mg* w skojarzeniu z chemioterapią**,** co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Czas trwania leczenia: Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w kolejnej tabeli. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. Należy rozważyć zwiększenie dawki

	<p>kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie durwalumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 1, a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie durwalumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3 lub 4 (ciężkie lub zagrażające życiu).</p> <p>W przypadku działań niepożądanych, które nie mają podłoża immunologicznego, należy rozważyć wstrzymanie podawania durwalumabu, gdy działania niepożądane mają nasilenie stopnia 2 oraz 3, aż do czasu zmniejszenia ich nasilenia do \leq stopnia 1 lub do stanu wyjściowego. Stosowanie durwalumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku działań niepożądanych Stopnia 4 (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4, w odniesieniu do których decyzja o zaprzestaniu stosowania leku powinna być oparta na towarzyszących oznakach i objawach klinicznych oraz ocenie stanu klinicznego).</p>
Droga podania	Dożylna (durwalumab podawany jest w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę)
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 (IgG1k), 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>

* Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymywać dawkę obliczaną w oparciu o masę ciała, równoważną dawce 20 mg/kg m.c. durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie dawce 20 mg/kg m.c. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg; ** Durwalumab należy podawać przed chemioterapią w tym samym dniu; *** W przypadku, gdy durwalumab jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się drukami informacyjnymi etopozydu i karboplatyny lub dsplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.

Tab. 15. Zalecana modyfikacja leczenia durwalumabem oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania (Imfinzi ChPL).

Działania niepożądane	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia DUR	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	1 do 4 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Stopień 2 z aktywnością ALAT lub AspAT > 3-5 x GGN i (lub) bilirubina całkowita > 1,5-3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub ALAT > 5-8 x GGN lub bilirubina całkowita > 3-5 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Stopień 3 z aktywnością AspAT lub ALAT > 8 x GGN lub bilirubina całkowita > 5 x GGN		
	Współwystępujące wznowiać aktywność ALAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN bez innej przyczyny		
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Leczenie objawowe
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć podawanie hormonów tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę oraz podawanie hormonów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Cukrzyca typu 1. O podłożu immunologicznym	Stopień 2-4	Bez zmian	Rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5-3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać	

Działania niepożądane	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia DUR	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
	4 ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN		
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2 przez >1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Stopień 4		
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2	Wstrzymać podawanie leku**	Rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3 lub 4, lub dowolny stopień z dodatnim wynikiem biopsji	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie leku*	Rozpocząć podawanie 1 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Można rozważyć premedykację w ramach profilaktyki kolejnych reakcji związanych z infuzją
	Stopień 3 lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zakażenie	Stopień 3 lub 4	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego	
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 3	Wstrzymać podawanie leku	Należy rozważyć dawkę początkową 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać**	

* *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy. ** W przypadku braku poprawy w czasie od 3 do 5 dni pomimo stosowania kortykosteroidów należy niezwłocznie rozpocząć stosowanie dodatkowo leczenia immunosupresyjnego. Po ustąpieniu problemu (stopień 0) należy rozpocząć stopniowe odstawianie kortykosteroidów i kontynuować je przez co najmniej 1 miesiąc, po którym to okresie stosowanie durwalumabu może zostać wznowione zależnie od oceny klinicznej. * Należy przerwać leczenie durwalumabem i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do ≤ stopnia 1 w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej. ** Jeśli u pacjenta chorego na miastenię wystąpią objawy osłabienia lub niewydolności oddechowej, należy przerwać leczenie durwalumabem i nie wznowiać go.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 19 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Imfinzi ChPL).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: 21 września 2018 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: 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. Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	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. 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.
Monitorowanie stosowania technologii	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: - na żądanie Europejskiej Agencji Leków; - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Kompetencje personelu	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

* obecnie w ramach NDRP refundowane jest również drugie opakowanie, które pominięto, ponieważ nie dotyczy go niniejszy wniosek refundacyjny.

3.1.1.1 Przeciwwskazania

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

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 (Imfinzi ChPL).

3.1.1.3 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo durwalumabu stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 3006 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Durwalumab podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (21,5%), biegunka (16,3%), wysypka (16,0%), gorączka (13,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (13,5%), ból brzucha (12,7%), świąd (10,8%) oraz niedoczynność tarczycy (10,1%) (Imfinzi ChPL).

Bezpieczeństwo stosowania durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów z DRP. Durwalumab podawano w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (48,7%), niedokrwistość (38,5%), nudności (33,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), łysienie (31,3%), małopłytkowość (21,1%) oraz leukopenia (20,0%) (Imfinzi ChPL).

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tab. 17. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii i u pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (Imfinzi ChPL).

Działanie niepożądane	Durwalumab w monoterapii		Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią			
	Wszystkie stopnie, (%)	Stopień 3-4, (%)	Wszystkie stopnie, (%)	Stopień 3-4, (%)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	13,5	0,2	Często	9,1	0,4
zapalenie płuc ^{b,a}	Często	8,9	3,5	Często	5,7	1,9
kandydoza jamy ustnej	Często	2,1	0	Niezbyt często	0,8	0
zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Często	1,7	<0,1	Często	1,1	0
grypa	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Neutropenia ^e				Bardzo często	48,7	29,1
Niedokrwistość				Bardzo często	38,5	9,1
Małopłytkowość ^f				Bardzo często	21,1	6,8
Leukopenia ^g				Bardzo często	20,0	7,9
Gorączka neutropeniczna				Często	6,4	5,3
Pancytopenia				Często	3,0	1,5
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycy ^h	Bardzo często	10,1	0,2	Często	9,4	0
Nadczynność tarczycy ⁱ	Często	4,6	0	Często	9,8	0
Zapalenie tarczycy ^j	Niezbyt często	0,8	<0,1	Często	1,5	0
Niedoczynność kory nadnerczy	Niezbyt często	0,6	<0,1	Często	1,1	0
Cukrzyca typu 1	Rzadko	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0,8
Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki	Rzadko	<0,1	<0,1			
Moczówka prosta	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie				Bardzo często	18,1	0,8
Zaburzenia układu nerwowego						

Działanie niepożądane	Durwalumab w monoterapii			Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią		
	Wszystkie stopnie, (%)	Stopień 3-4, (%)		Wszystkie stopnie, (%)	Stopień 3-4, (%)	
Miastenia	Rzadko ^k	<0,1				
Nieinfekcyjne zapalenie mózgu ^l	Nieznana					
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^m	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zespół Guillaina-Barrego	Nieznana					
Zaburzenia serca						
zapalenie mięśnia sercowego	Rzadko	<0,1	<0,1			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel/mokry kaszel	Bardzo często	21,5	0,4	Bardzo często	14,7	0,8
Zapalenie płuc ^b	Często	3,8	0,9	Często	2,6	0,8
Dysfonia	Często	3,1	<0,1	Niezbyt często	0,8	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0,1	Niezbyt często	0,8	0
Zaburzenia żołądka i jelit						
Biegunka	Bardzo często	16,3	0,6	Często	9,8	1,1
Ból brzucha ⁿ	Bardzo często	12,7	1,8	Często	8,7	0,4
Zapalenie jelita grubego ^o	Niezbyt często	0,9	0,3	Niezbyt często	0,8	0
Nudności				Bardzo często	33,6	0,4
Zaparcia				Bardzo często	16,6	0,8
Wymioty				Bardzo często	14,7	0
Zapalenie jamy ustnej ^p				Często	6,0	0,4
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^q	Często	8,1	2,3	Często	8,7	1,9
Zapalenie wątroby ^r	Niezbyt często	0,8	0,4	Często	1,9	1,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskónej						
Wysypka ^s	Bardzo często	16,0	0,6	Często	9,4	0
Świąd ^t	Bardzo często	10,8	<0,1	Często	7,5	0
Nocne poty	Często	1,6	<0,1	Niezbyt często	0,4	0

Działanie niepożądane	Durwolumab w monoterapii			Durwolumab w skojarzeniu z chemioterapią		
	Wszystkie stopnie, (%)		Stopień 3-4, (%)	Wszystkie stopnie, (%)		Stopień 3-4, (%)
Zapalenie skóry	Niezbyt często	0,7	<0,1	Często	1,5	0
Łysienie				Niezbyt często	31,3	1,1
Pemfigoid ^u	Rzadko	<0,1	0			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból mięśni	Często	5,9	<0,1	Często	3,4	0
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,2	<0,1			
Zapalenie wielomięśniowe	Rzadko ^v	<0,1	<0,1			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	3,5	<0,1	Często	1,9	0
Dyzuria	Często	1,3	0	Często	1,9	0
Zapalenie nerek ^w	Niezbyt często	0,3	<0,1			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Gorączka	Bardzo często	13,8	0,3	Często	8,3	0
Obrzęk tkanek obwodowych ^x	Często	9,7	0,3	Często	6,4	0,8
Zmęczenie ^y				Bardzo często	32,1	3,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Reakcja związana z infuzją ^z	Często	1,6	0,2	Często	1,9	0,4

a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

b obejmuje zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

c obejmuje przypadki śmiertelne.

d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

e obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

f obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

g obejmuje leukopenię i zmniejszenie białych krwinek.

h obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy.

i obejmuje nadczynność tarczycy i chorobę Gravesa-Basekowa.

j obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy.

k zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka, przy nieobecności zdarzeń w > 2 stopniu nasilenia.

l obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mózgu i zapalenie mózgu.

m obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

n obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

o obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.

p obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.

q obejmuje zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.

r obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

s obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.

t obejmuje świąd uogólniony i świąd.

u obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.

v zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego durwalumabem w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych: rzadko w dowolnym stopniu nasilenia, rzadko w stopniu nasilenia 3 lub 4 lub 5.

w obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.

x obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.

y obejmuje zmęczenie i astenię.

z obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem durwalumabu najczęściej związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego lub po zaprzestaniu stosowania durwalumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania u 3006 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych durwalumab podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią durwalumabem. Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w rozdz. 3.1.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii (n=3006, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 107 (3,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 23 (0,8%) pacjentów, w

stopniu 4 u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5 u 6 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 2-785 dni). Sześćdziesięciu czterech spośród 107 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie durwalumabu odstawiono u 38 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 58 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (2,2%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej durwalumab i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 51 (10,7%) pacjentów w grupie przyjmującej durwalumab i u 16 (6,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 8 (1,7%) pacjentów w grupie przyjmującej durwalumab w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5 (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej durwalumab w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej durwalumabem wyniosła 53 dni (zakres: 1-341 dni) w porównaniu z 55,5 dnia (zakres: 0-231 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej durwalumab 44 spośród 51 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 28 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo 11 spośród 16 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 9 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Ustąpienie objawów miało miejsce u 27 pacjentów w grupie przyjmującej durwalumab w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 36 (1,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 19 (0,6%) pacjentów, w stopniu 4 u 1 (<0,1%) pacjenta i w stopniu 5 (śmiertelne) u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 67 dni (zakres: 7-333 dni). Dwudziestu pięciu spośród 36 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dwóch pacjentów było leczony mykofenolanem. Stosowanie durwalumabu odstawiono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 22 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 52 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3 u 9 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4 u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 73 dni (zakres: 1-394 dni). Trzydziestu czterech spośród 52 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie durwalumabu odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 39 pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 222 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3 u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres 1-562 dni). Dwustu osiemnastu spośród 222 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą, 5 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, po których stosowano hormonoterapię zastępczą. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania durwalumabu z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 43 (1,4%) pacjentów; nie było przypadków nasilenia w stopniu 3 lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-196 dni). 39 spośród 43 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 11 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 4 z 11 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie durwalumabu z powodu nadczynności tarczycy. Ustąpienie objawów miało miejsce u 35 pacjentów. U osiemnastu pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 11 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 14-106 dni). Spośród 11 pacjentów, 9 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą, 1 pacjent otrzymywał duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), po których stosowano hormonoterapię zastępczą. Jeden pacjent przerwał stosowanie durwalumabu z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. U dwóch pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 12 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 3 (<0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 145,5 dnia (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 12 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 4 spośród 12 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania durwalumabu z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 3 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta (stopień 3). Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni. Pacjent ten otrzymywał leczenie hormonalne i przerwał przyjmowanie durwalumabu z powodu cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym. U tego pacjenta doszło do ustąpienia zdarzenia.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 2 (< 0,1%) pacjentów, w obu przypadkach w 3 stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 44 dni i 50 dni. Obaj pacjenci przyjmowali duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a jeden pacjent przerwał stosowanie durwalumabu z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,3%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 87 dni (zakres: 29-393 dni). Sześciu (0,2%) pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 6 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 45 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 12 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 41 dni (zakres: 4-333 dni). Dwudziestu spośród 45 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 31 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 49 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3 u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4 lub 5.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 2,4% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,5% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 5,6% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia <DGN wyniósł 18,1.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3 lub 4 względem wyniku początkowego był następujący: 4,9% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,4% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,1% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 17,7%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 31,3%.

Immunogenność

Ocena immunogenności durwalumabu stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 2280 pacjentów leczonych durwalumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwleukowych (ADA). U sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (3,0%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (12/2280) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADA należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną.

W badaniu CASPIAN spośród 201 pacjentów leczonych durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 0 (0%) pacjentów uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Wpływ ADA wywołanych leczeniem na PK, bezpieczeństwo kliniczne i skuteczność durwalumabu nie był możliwy do oceny, ponieważ żadna z próbek pobranych od pacjentów nie uzyskała dodatniego wyniku na obecność ADA wywołanych leczeniem skierowanych przeciwko durwalumabowi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (\geq 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane pochodzące od pacjentów z NDRP i rozległym DRP w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

3.1.2 Status refundacyjny w Polsce

Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab. Durwalumab w ramach grupy limitowej 1218.0 refundowany jest w programie lekowym B.6, tj. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Na chwilę obecną brak jest programu leczenia drobnokomórkowego raka płuca (Obwieszczenie MZ).

3.1.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu skojarzonym z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii

	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p>
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>

	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]

3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu skojarzonym z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, w ramach programu lekowego.

Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab, w związku z czym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na **kwalifikację do istniejącej grupy limitowej** (Ustawa refundacyjna).

Durwalumab w ramach grupy limitowej 1218.0 refundowany jest w programie lekowym B.6, tj. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (w programie tym refundowany jest również atezolizumab). Na chwilę obecną brak jest programu leczenia drobnokomórkowego raka płuca.

W grupie limitowej 1218.0 znajdują się obecnie 2 preparaty durwalumabu: Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) oraz Imfinzi 120 mg (50 mg/ml, 2,4 ml; EAN 05000456031486). Niniejszy wniosek dotyczy jedynie opakowania Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) ze względu na ustalone stałe dawkowanie, tj. 3 fiołki 500 mg na jedno podanie (1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie [21 dni] przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii; Imfinzi ChPL).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zatem rozszerzenie wskazań dla preparatu durwalumabu 500 mg w ramach istniejącej grupy limitowej w 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 odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Imfinzi w leczeniu drobnokomórkowego 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/>
- Belgia - <https://www.kce.fgov.be/en>
- 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. 22. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (NICE ID1618)	Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną/ cisplatiną we wcześniej nieleczonej rozległej postaci DRP	Niemожność oceny w związku z wycofaniem wniosku przez AstraZeneca
SMC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
AWMSG 2020	Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną/ cisplatiną we wcześniej nieleczonej rozległej postaci DRP	nie dotyczy w związku z rozpoczętą oceną NICE
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA/ IQWiG	Durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną/ cisplatiną we wcześniej nieleczonej rozległej postaci DRP	w trakcie
KCE	-	Nie odnaleziono rekomendacji

etopozyd. Ponadto w polskich wytycznych PTOK wymieniane są również w leczeniu DRP cyklofosfamid, doxorubicyna i winkrystyna (PTOK 2019). W wytycznych zagranicznych pojawiają się jeszcze: irynotekan, gemcytabina, ifosfamid i topotekan (patrz rozdz. 2.7).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

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.” (AOTMiT 2016).

4.1.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Obecnie brak jest refundacji nowoczesnych terapii (immunoterapii) w ramach leczenia DRP w Polsce. W ramach **chemioterapii** w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są jedynie starsze opcje lecznicze: **karboplatyna**, **cisplatyna**, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, **etopozyd**, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan⁵, winkrystyna oraz winorelbina (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). W wytycznych PTOK nie jest wymieniany durwalumab ze względu na datę rejestracji durwalumabu w leczeniu DRP po opublikowaniu wytycznych W związku z powyższym durwalumab w leczeniu postaci rozległej DRP (tj. stopniu IV zaawansowania choroby) pojawia się jedynie w najnowszych wytycznych, tj. wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* na 2021 rok (NCCN 2021). Durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatyną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z cisplatyną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatyną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatyną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną w DRP w stadium rozległym;

⁵ Doustnie i wstrzyknięcie.

- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przeгляд systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatyną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatyną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona: durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna, durwalumab + etopozyd + platyna oraz etopozyd + platyna, czyli bez różnicowania karboplatyny i cisplatyny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatynę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatyną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatyną (wyniki istotne statystycznie; Goldman 2021).

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego), to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można

zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) przyjęto zatem etopozyd w skojarzeniu platyną (karboplatiną lub cisplatyną) jako komparator główny oraz atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną jako komparator dodatkowy.

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 drobnokomórkowego raka płuca**. Durwolumab oceniany był wcześniej w niedrobnokomórkowym raku płuca (Zlecenie nr 182/2019), w którym otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT pod warunkiem obniżenia ceny. Stanowiska i rekomendacje AOTMiT we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 24. Stanowiska, rekomendacje i opinie: Rady Przejrzystości / Prezesa AOTMiT / AOTMiT we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca (AOTMiT BIP).

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
Lek i wskazanie	Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania	Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10; C34) leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem	Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	Leczenie nawrotowego raka drobnokomórkowego płuca przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną topotecanum drobnokomórkowy rak płuca
Uchwała/ Stanowisko/ Opinia RK/ RP	Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 roku POZYTYWNA Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy &co (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia , pod warunkiem	Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r. POZYTYWNA Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we	Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku NEGATYWNA Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg, we wskazaniu:	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku POZYTYWNA Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu	Zlecenie zamknięto pismem MZ-PL-460-14444-29/GB/13 z dnia 7.01.2013 r. W sprawie przygotowania rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji.

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
	<p>stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak drobnokomórkowy płuca, po niepowodzeniu 2. linii leczenia, jest chorobą o bardzo złym rokowaniu; od progresji choroby, po zakończeniu chemioterapii 2. linii, do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące. Skuteczność kliniczna i praktyczna Terapia to jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozszianymi nowotworami łagodnymi, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia, uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia uległa wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%).</p>	<p>wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Uzasadnienie opinii Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych m. in. wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwością i względną promieniowrażliwością. Jest najgorzej rokującą postacią raka płuc. U około 70% chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby. Wskaźnik przeżyć 3 letnich w stadium</p>	<p>drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) - leczenie w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem.</p> <p>Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL, tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych, przeżycie 5-letnie wynosi w Polsce 13,5%. Rak drobnokomórkowy jest najgorzej rokującym rakiem płuca.</p>	<p>lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: (...). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie Problem decyzyjny Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjenta z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w stadium rozległym (kod C34 - nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, w ramach ICD-10). Pojęciem choroby rozległej określano nowotwór, 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</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
	<p>Lek jest zarejestrowany przez FDA i rekomendowany przez NCCN. Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Wśród 131 chorych, u których możliwa była ocena toksyczności terapii, poważne działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 10% chorych, a dwóch pacjentów zmarło z powodu toksyczności leczenia. Jakiegokolwiek działania niepożądane ze strony układu immunologicznego stwierdzono u 24% chorych.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Nie została oceniona, gdyż lek w tym wskazaniu nie został jeszcze zarejestrowany przez EMA.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>U danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych, poza leczeniem paliatywnym.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, jest bardzo mała - nie</p>	<p>rozszewu wynosi</p> <p>Mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 12 tygodni u pacjentów z postacią ograniczoną i 6 tygodni u chorych z chorobą uogólnioną.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>W Unii Europejskiej niwolumab nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, w 3 linii leczenia (po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii). Brak jest badań dobrej jakości pozwalających jednoznacznie potwierdzić skuteczność niwolumabu w tym wskazaniu.</p> <p>Przestanki do podjęcia próby jego stosowania dają wyniki badania Checkmate-032, w którym u niewielkiego odsetka chorych udało się uzyskać częściową lub, bardzo rzadko, całkowitą odpowiedź na leczenie. Co jednak istotne mediana czasu jej trwania była stosunkowo długa.</p>	<p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Wykazana w badaniu IWPowder133, które oceniało efektywność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd w pierwszej linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca - choroby rozległej.</p> <p>Mediana przeżycia całkowitego wynosiła w grupie placebo 10,3, a w grupie atezolizumabu 12,3 miesiący.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Terapia niesie liczne działania niepożądane: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p>	<p>do wczesnego tworzenia przerzutów.</p> <p>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 za chorobań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach – odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).</p> <p>Rak drobnokomórkowy, jako typ histologiczny, rozpoznawany jest w 15% przypadków. Częstość DRP w stopniu IV, według klasyfikacji TNM, wynosi 65%, w chwili rozpoznania nowotworu. Rokowanie w DRP jest gorsze niż w NDRP.</p> <p>Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia refundacji atezolizumabu (Tecentriq), stosowanego w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP, w ramach programu lekowego. Produkt leczniczy Tecentriq, w</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
	<p>przekracza 3. Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 9 tygodni wyniesie: u 1 pacjenta: PLN (według wniosku) i 101 397,18 PLN (według obwieszczenia MZ).</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>U pacjentów z tak zaawansowaną chorobą nowotworową alternatywą jest jedynie leczenie paliatywne.</p>	<p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Działania niepożądane leku obserwowane są u ponad połowy chorych, w tym działania niepożądane o wysokim stopniu nasilenia (III-IV) u około co dziesiątego chorego. Działania niepożądane powodują, że co czwarty chory wymaga okresowego przerwania terapii.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo i tym samym Europejska Agencja Leków nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Relacja korzyści do ryzyka wydaje się korzystna u niewielkiego odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej</p>	<p>W stosunku do wydłużenia życia o 2 miesiące liczne działa niepożądane.</p> <p>Konkurencyjność cenowa</p> <p>Nie ma komparatora innego niż placebo.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Zakładając, że populacja docelowa sięgać może rocznie 400, roczne koszty mogą przekroczyć (...) brutto.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Karboplatyna z etopozydem.</p> <p>Uwaga Rady</p> <p>W przypadku produktów leczniczych mających zastosowanie w I linii leczenia, których skuteczność udowodniono w badaniach naukowych, należy rozważyć inną ścieżkę finansowania niż RDTL, pozwalającą za pewnić dostępność leku.</p>	<p>skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, jest wskazany w pierwszym rzucie leczenia u dorosłych pacjentów z DRP. W fazie indukcji, zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg, we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie, w pierwszym dniu - etopozyd we wlewie dożylnym. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie, przez cztery cykle. Po fazie indukcji, następuje faza leczenia podtrzymującego, bez chemioterapii, w której co trzy tygodnie podawany jest Tecentriq we wlewie dożylnym, w dawce 1200 mg. Leczenie podtrzymujące jest przerwane z powodu (...).</p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Wyniki analizy klinicznej pochodzą z jednego badania - IMpower133, wielośrodowego prospektywnego badania z randomizacją, dwuramiennego, prowadzonego w układzie</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
		<p>technologii alternatywnej.</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</p> <p>Wyniki analiz dokonanych na podstawie szacowanej liczebności populacji docelowej wskazują na umiarkowane obciążenie budżetu płatnika publicznego. Przedstawione obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na niepewności dotyczące m.in.: rzeczywistej liczby chorych czy czasu trwania leczenia.</p> <p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p>		<p>równoległym, I i III fazy. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) z chemioterapią standardową (karboplatyna+etopozyd). W badaniu IMpower133, w ramach analizy skuteczności, uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT). Natomiast w analizie bezpieczeństwa, oceniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p> <p>Skuteczność kliniczna Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>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 12,3 vs 10,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu, HR wyniósł 0,68, a w ITT 0,70; $p=0,007$.</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
		<p>Europejskie wytyczne zalecają w tej grupie chorych najlepsze leczenie podtrzymujące lub udział w badaniu klinicznym.</p>		<p>Przeżycie wolne od progresji (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 vs 4,3 msc. W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu HR wyniósł 0,75, a w ITT 0,77; p=0,02.</p> <p>Bezpieczeństwo Zgony W badaniu Wpower133 odnotowano 3 zgony w grupie interwencji, z powodu neutropenii, zapalenia płuci z przyczyny nieokreślonej oraz 3 zgony w grupie kontrolnej, z powodu zapalenia płuc, wstrząsu septycznego i niewydolności krążeniowo-oddechowej.</p> <p>Działania niepożądane W grupie interwencji, u wszystkich pacjentów odnotowano działania niepożądane ogółem, natomiast w grupie kontrolnej 96,4% pacjentów, odsetki te były istotne statystycznie. W</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>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, p = 0,0041. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w obu grupach w fazie indukcji niż w fazie podtrzymującej. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie interwencji niż w grupie placebo - w fazie indukcji o 4%, a w fazie podtrzymującej o 13%.</p> <p>Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem vs cisplatyna i etopozyd - porównanie pośrednie</p> <p>W ramach porównania pośredniego, do analizy włączono także 2 badania RCT - HECOG i JCOG 9702, w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną chemioterapii karboplatyna+etopozyd z cisplatyna+etopozyd w DRP w stadium rozległym.</p> <p>Skuteczność</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>W analizie głównej, wyniki badania IMpower133 wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących skojarzenie ATE ZO+CTH, w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno wśród chorych bez przerzutów do OUN, jak również w całej ocenianej populacji, podczas gdy wyniki badania JCOG 9702 wskazywały na brak różnic w przeżyciu chorych otrzymujących karboplatynę lub cisplatynę, obie w skojarzeniu z etopozydem. Wynik porównania pośredniego dla populacji bez przerzutów do OUN był istotny statystycznie, HR = 0,66 (95% CI: 0,47; 0,94). Wynik dla populacji ogólnej był także istotny statystycznie HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96).</p> <p>W analizie głównej, wyniki porównania pośredniego wskazywały na istotnie mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie u chorych otrzymujących terapię ATE ZO+CTH w porównaniu do chorych leczonych skojarzeniem CPE: HR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,95) w wariancie dla podgrupy</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>chorych bez przerzutów do OUN, za- HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,98) w wariancie uwzględniającym wszystkich chorych z badania IMpower133.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych skojarzeniem ATEZO+CTH, w porównaniu do chorych leczonych klasycznym schematem CPE. Jedynie małopłytkowość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ATEZO+CTH.</p> <p>Po podaniu atezolizumabu najczęściej opisywano: zaburzenia ogólne, układu oddechowego i żołądkowo-jelitowe. Stosowanie wnioskowanej interwencji może powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub śródmiąższową chorobę płuc. Podawanie leku Tecentriq może powodować nieprawidłowości w testach wątroby i zapalenie wątroby o</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>podtożu immunologicznym. Tecentriq może powodować zapalenie jelita grubego o podtożu immunologicznym lub biegunkę. Pacjentów należy monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia tych poważnych zaburzeń. Do najczęstszych objawów działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).</p> <p>W przeglądzie rekomendacji towarzystw naukowych dla terapii pacjentów z DRP w stadium rozległym, aktualne wytyczne amerykańskie NCCN 2020 i polskie (Krzakowski 2019) wskazują, jako preferowane, schematy trójlekowe: karboplatyna + etopozyd + atezolizumab lub karboplatyna/cisplatyna + etopozyd + durwalumab.</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do atezolizumabu, zgodnie rekomendując schematy dwulekowe, tj. karboplatyna/cisplatyna + etopozyd. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że wnioskowany lek został zarejestrowany w leczeniu DRP dopiero w połowie 2019 roku.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Stosowanie terapii ATE ZO+KPE w miejsce KPE wiąże się z uzyskaniem (...). Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR), z perspektywy NFZ oszacowano na (...) z RSS i (...) bez RSS.</p> <p>Stosowanie terapii ATE ZO+KPE, w miejsce CPE, również wiąże się z uzyskaniem (...). Współczynnik ICUR, z perspektywy NFZ oszacowano na (...) z RSS i (...) bez RSS.</p> <p>Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.</p> <p>W perspektywie NFZ, w wariancie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do (...).</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				<p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z których 1 była pozytywna (IQWiG 2020) i dwie negatywne (CADTH 2019 i PBAC 2019). Wszystkie rekomendacje odnoszą się do pacjentów w I linii DRP w stadium rozległym. Dodatkowo, uzyskano informacje, że NICE oraz NCPE są w trakcie przygotowywania rekomendacji. Wnioskowana terapia jest (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują (...). Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
				wnioskowanej technologii i nie zapewnia . Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.	
Rekomendacje Prezesa/ Opinia AOTMiT	<p>Opinia nr 56/2020 z dnia 25 kwietnia 2020 r. AOTMiT POZYTYWNA</p> <p>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) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Keytruda</p>	<p>Opinia nr 33/2020 z dnia 9 kwietnia 2020 r. AOTMiT POZYTYWNA</p> <p>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) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w</p>	<p>Opinia nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 r. NEGATYWNA</p> <p>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.</p> <p>Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady</p>	<p>Rekomendacja nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. POZYTYWNA WARUNKOWA</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
	<p>(pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia za zasadne.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono publikację (Chung 2019), w której przedstawiono zsumowane wyniki z badań KEYNOTE-028 oraz KEYNOTE-158 dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy przed terapią pembrolizumabem otrzymali co najmniej 2 linie leczenia (N=83). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,0 miesiące. Zaraportowany odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił 19,3%, w czym u 2 pacjentów (2,4%) odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 pacjentów (16,9%) wystąpiła odpowiedź częściowa. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca.</p> <p>Wnioskowane wskazanie nie zostało oceniane przez European Medicines Agency, natomiast należy wskazać, że w czerwcu 2019 FDA zarejestrowało nowe wskazanie dla leku Keytruda - leczenie pacjentów z przerzutowym DRP, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po stosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny oraz po co najmniej jednej linii leczenia.</p>	<p>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 Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność monitorowania i ewaluacji efektów leczenia w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie dobro chorego oraz niepewność oszacowań wyników dostępnych badań, w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych</p>	<p>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)</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>proponowanych warunkach.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie Wpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
	<p>Powyższe wnioskowanie znajduje potwierdzenie w opinii eksperta oraz w wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2020, w których monoterapia pembrolizumabem jest wskazana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Wobec powyższego zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.</p>	<p>badania. Weryfikacja efektów leczenia będzie dawać możliwość optymalnego planowania leczenia w takich wyjątkowych przypadkach.</p> <p>Argumentem uzasadniającym opinię są wyniki otwartego badania klinicznego CheckMate-032 odnalezionego w ramach oceny skuteczności klinicznej niwolumabu, uwzględniającego pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca - DRP (publikacje: Antonia 2016, Ready 2018, Ready 2020). Publikacja Ready 2018, przedstawiająca wyniki dla populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do charakterystyki populacji będącej przedmiotem oceny (minimum dwie wcześniejsze linie leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny), wskazuje na medianę przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wynoszącą 5,6 miesiąca oraz na odsetek pacjentów na</p>	<p>etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.</p> <p>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.</p>	<p>wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
		<p>poziomie ponad 28% z OS trwającym 12 miesięcy lub więcej. Mediana przeżycia wolnego od progresji (arg. progression free survival, PFS) wyniosła 1,4 miesiąca, a odsetek pacjentów z PFS trwającym 6 miesięcy lub więcej wyniósł 17,2%. Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u blisko 12% pacjentów. Pozostałe publikacje prezentują nieco wyższe odsetki dla ww. punktów końcowych, lecz dotyczą też szerszej populacji.</p> <p>Na wyniki i wnioskowanie z badania wpływają ograniczenia związane ze strukturą badania: poza niepełną spójnością w zakresie populacji, wczesna faza badań klinicznych niwolumabu w DRP (próba I/II fazy) oraz brak możliwości porównania efektów ocenianej terapii z najlepszą terapię wspomagającą (BSC). Z tego względu zaleca się monitorowanie i ewaluację efektów leczenia w przypadku</p>		<p>prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem.</p> <p>Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO są związane z faktem, iż odnaleziono tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą technologię ze standardową chemioterapią oraz z kwestią, że populacja włączona do badania uwzględnionego w analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowanego programu lekowego. Przedmiotowe ograniczenie wpływa na niepewność oszacowań dotyczących efektu z drowotnego zastosowania ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce zarówno KPE, jak i CPE wiąże się z uzyskaniem (...). Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętych do modelu założeń, wyniki oceny opłacalności mogą stanowić wartość</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
		<p>będącym przedmiotem niniejszej opinii. Polskie wytyczne kliniczne wskazują na możliwość ponownego zastosowania chemioterapii wg pierwotnego schematu, paliatywnej radioterapii lub BSC, natomiast wytyczne europejskie zalecają BSC lub udział w badaniu klinicznym. Oceniając zasadność ponownego zastosowania chemioterapii, zważono, że nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających zasadność ponownego zastosowania chemioterapii, a z opinii eksperta klinicznego wynika wniosek, że możliwa do zastosowania 3. linia chemioterapii potencjalnie wiąże się z bardzo wysoką toksycznością z uwagi na kumulowanie się działań niepożądanych, a jej skuteczność jest potencjalnie niska z uwagi na narastającą oporność komórek</p>		<p>zaniżoną. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała (...). Odnaleziono rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii. Wobec wątpliwości względem uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz potencjalnie wysokich kosztów technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Mając jednak na względzie brak finansowania celowanej terapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka</p>	

Nr i data wydania	93/2020	60/2020	49/2020	31/2020	23/2/2010
		<p>nowotworowych na kolejne linie leczenia. Mając na względzie rokowanie w ocenianym wskazaniu, wyniki analizy klinicznej, jak również wytyczne kliniczne i opinię eksperta, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie niwolumabu w ocenianym wskazaniu w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest zasadne.</p>		<p>płuca (ICD-10 C34)** pod warunkiem (...).</p>	

4.1.3 Charakterystyka komparatora – karboplatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Carbomedac® (Carbomedac ChPL).

Tab. 25. Charakterystyka karboplatyny we wnioskowanym wskazaniu (Carbomedac ChPL, Obwieszczenie MZ).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml</p> <p>1 fiol. po 100 ml 05909990816194</p> <p>1 fiol. po 15 ml 05909990816163</p> <p>1 fiol. po 45 ml 05909990816170</p> <p>1 fiol. po 5 ml 05909990816156</p> <p>1 fiol. po 60 ml 05909990816187</p> <p>Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml</p> <p>1 fiol. 5 ml 05909990450015</p> <p>1 fiol. po 15 ml 05909990450022</p> <p>1 fiol. po 45 ml 05909990450039</p> <p>1 fiol. po 60 ml 05909990662753</p> <p>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml</p> <p>1 fiol. a 15 ml 05909990776733</p> <p>1 fiol. a 45 ml 05909990776740</p> <p>1 fiol. po 5 ml 05909990776726</p> <p>1 fiol. po 60 ml 05909990851058</p> <p>Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml</p> <p>1 fiol. po 15 ml 05909990477425</p> <p>1 fiol. po 45 ml 05909990477432</p> <p>1 fiol. po 5 ml 05909990477418</p>
Kod ATC i nazwa grupy	L01X A02, karboplatyna
Substancja czynna	Karboplatyna
Wskazanie	Karboplatyna wskazana jest m.in. w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 - 60 minut lub alternatywnie wg wzoru Calverta: dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25] (całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczona jest w mg, nie w mg/m² pc.). Docelowe wartości AUC wynoszą: 5 - 7 mg/ml x min. w przypadku monoterapii karboplatyną u chorych wcześniej nieleczonych, 4 - 6 mg/ml x min. w przypadku monoterapii karboplatyną u chorych wcześniej leczonych, 4 - 6 mg/ml x min. w przypadku leczenia skojarzonego karboplatyną (karboplatyna + cyklofosfamid) u chorych wcześniej nieleczonych. Dodatkowo informacje odnośnie dawkowania karboplatyny opisane zostało w ChPL (Carbomedac ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie karboplatyny w skojarzeniu z etopozydem + immunoterapią (atezolizumabem lub durwalumabem) wg zaleceń klinicznych lub badań klinicznych</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z etopozydem w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 6 (PTOK 2019) albo AUC 5-6 w dniu 1 (NCCN 2021, Paz-Ares 2019), albo AUC 5 (Horn 2018); w skojarzeniu z atezolizumabem i etopozydem w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5 (NCCN 2021, Horn 2018); w skojarzeniu z durwolumabem i etopozydem w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5-6 w dniu 1 (NCCN 2021, Paz-Ares 2019).
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek.</p> <p>Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzcząsteczkowe i międzycząsteczkowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.</p>

4.1.3.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karboplatyny (Carbomedac ChPL).

Tab. 26. Status rejestracyjny karboplatyny (Carbomedac ChPL, Indeks Leków MP).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 września 2017</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17440</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Karboplatyna w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazana w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego <ol style="list-style-type: none"> leczenie pierwszego rzutu leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami. drobnokomórkowy rak płuca
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-
Monitorowanie stosowania technologii	Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę (Carboplatin-Ebewe) lub produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer).

Kompetencje personelu	Karboplatyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym.
------------------------------	--

* na przykładzie preparatu Carbomedac®.

4.1.3.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania karboplatyny (Carbomedac ChPL):

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko;
- ciężka mielosupresja;
- krwawiące guzy;
- jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze.

4.1.3.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Karboplatynę podawano w badaniach I fazy w dawce do 1600 mg/m² pc. dożylnie na kurs leczenia. Przy tej dawce obserwowano zagrażające życiu niepożądane działania hematologiczne z granulocytopenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Nadir granulocytów, trombocytów i hemoglobiny obserwowano pomiędzy 9. - 25. dniem (mediana: 12. - 17. dzień). Granulocyty osiągały wartości $\geq 500/\mu\text{l}$ po 8 - 14 dniach (mediana: 11), a wartość trombocytów wynosiła $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ po 3 - 8 dniach (mediana: 7). Ponadto występowały także następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek z obniżeniem o 50% wskaźnika przesączania kłębuszkowego, neuropatia, ototoksyczność, utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności i wymioty z bólem głowy, rumień i ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające i odwracalne. Zastosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku (Carbomedac ChPL).

Leczenie przedawkowania

Brak antidotum po przedawkowaniu karboplatyny. Spodziewane powikłania wskutek przedawkowania powinny być związane z mielosupresją oraz zaburzeniem czynności wątroby, nerek oraz aparatu słuchu. Przeszczep szpiku i przetoczenia (trombocytów, krwi) mogą stanowić skuteczne metody leczenia niepożądanych działań hematologicznych (Carbomedac ChPL).

4.1.3.4 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawionych poniżej podano na podstawie zbiorczych danych uzyskanych od 1893 pacjentów poddanych monoterapii karboplatyną oraz na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (Carbomedac ChPL).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 27. Działania niepożądane karboplatyny (Carbomedac ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
Zakażenia i zarażenia pas ożytnicze	Często	Zakażenia*
	Nieznana	Zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Ostra białaczka promielocytowa
	Nieznana	Wtórne nowotwory wywołane leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Często	Krwotok*
	Nieznana	Uszkodzenie szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość (np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd), reakcje rzekomoanafilaktyczne (obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zmiany smaku
	Nieznana	Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Utrata wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Nieznana	Niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zator*, nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Często	Zaburzenia oddychania, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
	Często	Biegunka, zaparcia, zaburzenia ze strony błony śluzowej
	Nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Ciężka niewydolność wątroby (w tym ostra martwica wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Lysienie, zaburzenia skórne
	Nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Często	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowopłciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
	Niezbyt często	Gorączka i dreszcze bez dowodu na przebiegającą infekcję
	Nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie miejsca wstrzyknięcia, rumień, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

*śmiertelne u < 1%, śmiertelne zaburzenia sercowo-naczyniowe u <1% włączając niewydolność serca łącznie z zatorem i udarem mózgu.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Carbomedac ChPL).

4.1.4 Charakterystyka komparatora – cisplatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® (Cisplatinum Accord ChPL).

Tab. 28. Charakterystyka cisplatyny we wnioskowanym wskazaniu (Cisplatinum Accord ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Cisplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol. a 10 ml 05909990838745 1 fiol. a 100 ml 05909990894772 1 fiol. a 50 ml 05909990838769 Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml 1 fiol.a 100 ml 05909990958535 1 fiol.po 10 ml 05909990958481 1 fiol.po 50 ml 05909990958504
Kod ATC i nazwa grupy	L01X A01, cisplatyna

Substancja czynna	Cisplatyna
Wskazanie	Cisplatyna jest wskazana do stosowania m.i.n w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca. Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.
Dawkowanie	<p>Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej.</p> <p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni; - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni. <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.</p> <p><u>Dawkowanie cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem ± immunoterapią (atezolizumabem lub durwalamabem) wg zaleceń klinicznych lub badań klinicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z etopozydem w różnych modyfikacjach, np. CIS 80 mg/m² – dzień 1. lub CIS 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. + etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3 (PTOK 2019) albo CIS 75 mg/m² dzień 1 lub CIS 25 mg/m² dzień 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3 albo CIS 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m² – dzień 1., 2. i 3 (NCCN 2021, Paz-Ares 2019); • w skojarzeniu z durwalamabem i etopozydem w 75-80 mg/m² w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu (NCCN 2021, Paz-Ares 2019).
Droga podania	Dożylna (podawana we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA.</p> <p>Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p>

4.1.4.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny (Cisplatinum Accord ChPL).

Tab. 29. Status rejestracyjny cisplatyny (Cisplatinum Accord ChPL).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17743</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder • zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników • zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego • zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi • zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca • zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.

	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. <p>Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.</p>
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-
Monitorowanie stosowania technologii	-
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę (Cisplatin Accord) lub produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Cisplatin-Ebewe).
Kompetencje personelu	Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych.

4.1.4.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cisplatyna może wywoływać reakcje alergiczne u niektórych pacjentów. Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja alergiczna na cisplatynę lub inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych.

Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.

Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.

4.1.4.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie cisplatyny może powodować niewydolność nerek oraz wątroby, głuchotę, toksyczność w stosunku do narządu wzroku (w tym odwarstwienie siatkówki), istotną mielosupresję, nie reagujące na leczenie nudności i wymioty, zapalenie nerwów.

Przedawkowanie może być przyczyną zgonu pacjenta.

Nie ma swoistego antidotum na wypadek przedawkowania cisplatyny. Nawet hemodializa przeprowadzona do 4 godzin po przedawkowaniu ma niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu na skutek jej szybkiego i silnego wiązania się z białkami.

W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

4.1.4.4 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 30. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do Obrotu dla cisplatyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zakażenia ^a
	Często	Posocznica
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktoidalne ^b
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zwiększona aktywność amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyżka
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Bardzo często	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
	Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Nieznana	Niewyraźne widzenie, daltonizm nabyty, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczność
	Nieznana	Szum w uszach, głuchota
Zaburzenia serca	Nieznana	Zaburzenia serca
	Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Zaburzenia naczyńowe	Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
	Nieznana	Włókroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicowy), zespół Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny we krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Nieprawidłowa spermatogeneza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu wkłucia ^d

a: powikłania związane z infekcjami w niektórych przypadkach prowadziły do śmierci pacjenta

b: zgłaszane objawy związane z reakcją anafilaktyczną takie jak obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie zostaną podane w nawiasach w tabeli zdarzeń niepożądanych.

c: Zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego we krwi, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny zostało zaklasyfikowane wspólnie jako zaburzenie czynności/niewydolność nerek.

d: Miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienia i martwica (często), ból (często), obrzęk (często), rumień (często) będące wynikiem wynaczynienia.

4.1.5 Charakterystyka komparatora – etopozyd

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące etopozydu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Etopozyd Accord® (Etopozyd Accord ChPL).

Tab. 31. Charakterystyka etopozydu we wnioskowanym wskazaniu (Etopozyd Accord ChPL, Obwieszczenie MZ).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg, 1 fiol. po 5 ml, 05909990776115 200 mg, 1 fiol. po 10 ml, 05909990776214 400 mg, 1 fiol. po 20 ml, 05909990776313 50 mg, 1 fiol. po 2,5 ml, 05909990776016 Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml 1 fiol. po 10 ml, 05909991233297 1 fiol. po 20 ml, 05909991233303 1 fiol. po 5 ml, 05909991198121
Kod ATC i nazwa grupy	L01CB01, etopozyd
Substancja czynna	Etopozyd
Wskazanie	Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.
Dawkowanie	<p>Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki etopozydu to 50 do 100 mg/m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%. Modyfikacja dawkowania u chorych z zaburzoną czynnością nerek patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Dawkowanie etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną/cisplatiną ± immunoterapią (atezolizumabem lub durwalumabem) wg zaleceń klinicznych lub badań klinicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z karboplatiną 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. (NCCN 2021, Horn 2018) lub 80-100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. 21-dniowego cyklu (Paz-Ares 2019); • w skojarzeniu z atezolizumabem i karboplatiną 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. 21-dniowego cyklu (Horn 2018, NCCN 2021); • w skojarzeniu z durwalumabem i karboplatiną/cisplatiną 80-100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. 21-dniowego cyklu (Paz-Ares 2019, NCCN 2021); • w skojarzeniu z cisplatiną w różnych modyfikacjach, np. C15 80 mg/m² – dzień 1. lub C15 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. + etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3 (PTOK 2019) albo C15 75 mg/m² dzień 1 lub C15 25 mg/m² dzień 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² –

	dzień 1., 2. i 3 albo CIS 80 mg/m ² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m ² – dzień 1., 2. i 3 (NCCN 2021, Paz-Ares 2019).
Droga podania	Dożylna (drogą powolnej infuzji dożylnej, zwykle przez okres 30 do 60 minut)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

4.1.5.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny etopozydu (Etopozyd Accord ChPL).

Tab. 32. Status rejestracyjny etopozydu (Etopozyd Accord ChPL).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: bd Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22168
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rak jądra</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.</p> <p>Drobnokomórkowy rak płuc</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.</p> <p>Chłoniak Hodgkina</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.</p> <p>Chłoniak nieziarniczy</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.</p> <p>Ostra białaczka szpikowa</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.</p> <p>Ciążowa choroba trofoblastyczna</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężowej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.</p> <p>Rak jajnika</p> <p>Etopozyd jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych.</p> <p>Etopozyd jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.</p>

Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-
Monitorowanie stosowania technologii	-
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę (Etoposid-Ebewe) lub produkt leczniczy stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym (Etopozyd Accord).
Kompetencje personelu	Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

4.1.5.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania etopozydu:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- laktacja;
- jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością.

4.1.5.3 Przedawkowanie

Dożylnie podawanie dawki 2,4 do 3,5 mg/m² przez 3 dni powodowało ostre zapalenie błony śluzowej i miętoksyczność. Zgłaszano przypadki ciężkiej toksyczności dla wątroby oraz kwasicy metabolicznej po podawaniu dawki dożylniej etopozydu większej niż zalecana. Nie ma specyficznego antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, a pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.

4.1.5.4 Działania niepożądane

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m² pc., najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), niedokrwistość (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych nad etopozydem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano niżej wymienione działania niepożądane. Działania te zestawiono według klasy organów ustrojowych oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$

do <1/100), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 33. Działania niepożądane dla etopozydu (Etopozyd Accord ChPL).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	często	ostra białaczka
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość, leukopenia, mielosupresja*, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	często	reakcje anafilaktyczne**
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	nieznana	zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa
	rzadko	przemijająca ślepota korowa, neurotoksyczność (np. senność i zmęczenie), zapalenia nerwu wzrokowego, napady padaczkowe***
Zaburzenia serca	często	arytmia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	często	nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku
	niezbyt często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	śródmięszowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc
	nieznana	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha, jadłowstręt, zaparcia, nudności i wymioty
	często	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przetyku)
	rzadko	zaburzenia odczuwania smaku, trudność z przetykaniem
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wypadanie włosów, przebarwienia skóry
	często	świąd, wysypka, pokrzywka
	rzadko	nawracające popromienne zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieznana	bezplodność
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia, złe samopoczucie
	często	wynaczynienie****, zapalenie żyły

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
	rzadko	gorączka

* Odnotowano przypadek mielosupresji zakończony zgonem.

** Reakcje anafilaktyczne mogą być przyczyną zgonu.

*** Napady padaczkowe są niekiedy powiązane z reakcjami alergicznymi.

**** W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadek wynaczynienia, w tym miejscowa toksyczność w tkance miękkiej, obrzęk, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica, w tym martwica skóry.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Etopozyd Accord ChPL).

4.1.6 Charakterystyka komparatora dodatkowego – atezolizumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące atezolizumabu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq® (Tecentriq ChPL).

Tab. 34. Charakterystyka atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (Tecentriq ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Tecentriq®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1200 mg/20 ml, EAN 05902768001167 840 mg/14 ml, brak kodu EAN, nie dotyczy analizowanego wskazania
Kod ATC i nazwa grupy	L01XC32, atezolizumab
Substancja czynna	Atezolizumab
Wskazanie	W in. leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem).
Dawkowanie	Leczenie pierwszego rzutu w chorobie rozległej DRP (w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem) W fazie indukcji zalecana dawka atezolizumabu wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg. Zaleca się stosowanie atezolizumabu do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz. Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki atezolizumabu, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować 3-tygodniowe odstępy pomiędzy dawkami. Zmniejszanie dawki atezolizumabu nie jest zalecane. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania atezolizumabu przedstawiono w kolejnej tabeli.

Droga podania	Dożylna (początkowa dawka atezolizumabu musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.</p> <p>Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.</p>

Tab. 35. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania atezolizumabu (Tecentriq ChPL).

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić atezolizumab
Zapalenie wątroby	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 x górna granica normy [GGN] lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do 3 x GGN)	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT >5 x GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >3 x GGN)	Trwale odstawić atezolizumab
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające	Trwale odstawić atezolizumab

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	życiu; wskazania do pilnej interwencji)	
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Niedoczynność tarczycy: Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH Nadczynność tarczycy: Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
Zapalenie przysadki	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopień 4	Trwale odstawić atezolizumab
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub $13,9$ mmol/l)	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić atezolizumab
Wysypka	Stopień 3	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić po ustąpieniu wysypki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4	Trwale odstawić atezolizumab
Zespół miasteniczny /myasthenia gravis, zespół Guillain-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowodzeniowych i mózgu	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić atezolizumab
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 ($>2 \times$ GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie	Trwale odstawić atezolizumab

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	trzustki dowolnego stopnia	
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić atezolizumab
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie atezolizumabu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić atezolizumab
Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny $> 1,5$ do $3,0 \times$ względem stanu wyjściowego lub $> 1,5$ do $3,0 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie atezolizumabu Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (poziom kreatyniny $> 3,0 \times$ względem stanu wyjściowego lub $> 3,0 \times$ GGN)	Trwale odstawić atezolizumab
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić atezolizumab (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)

Stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute wersja 4.0 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI-CTCAE v.4.).

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

4.1.6.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny atezolizumabu (Tecentriq ChPL).

Tab. 36. Status rejestracyjny atezolizumabu (Tecentriq ChPL).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie: : 21 września 2017 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1220/001 1200 mg fiołka, EU/1/17/1220/002 840 mg fiołka
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Wspólne dla obu preparatów (840 i 1200 mg)</u> Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC): <ul style="list-style-type: none"> • po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub

	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia dsplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. <p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><u>Dla preparatu 1200 mg</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym nieptaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym nieptaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>, ES-SCLC).</p> <p><u>Dla preparatu 840 mg</u></p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów 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 powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Monitorowanie stosowania technologii	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Kompetencje personelu

Leczenie atezolizumabem musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

4.1.6.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.1.6.3 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

4.1.6.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3178 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (35,9%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (23,5%), kaszel (20,8%), duszność (20,5%), gorączka (20,1%), biegunka (19,7%), wysypka (19,5%), bóle mięśniowo-szkieletowe (15,4%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,0%), osłabienie (14,5%), bóle stawów (13,9%), świąd (12,6%) i zakażenia układu moczowego (11,6%) (Tecentriq ChPL).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 3 878 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (40,3%), neutropenia (39,4%), nudności (37,3%), uczucie zmęczenia (34,4%), łysienie (29,6%), małopłytkowość (28,9%), biegunka (28,1%), wysypka (27,7%), zaparcie (27,2%), neuropatia obwodowa (25,7%) oraz zmniejszony apetyt (25,5%) (Tecentriq ChPL).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w poniższej tabeli dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości (Tecentriq ChPL).

Tab. 37. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem (Tecentriq ChPL).

Częstość	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie układu moczowego ^a	zakażenie płuc ^b
Często		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często		niedokrwistość, małopłytkowość ^d , neutropenia ^e , leukopenia ^f
Często	małopłytkowość ^d	imfopenia ^g
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem ^h	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często		niedoczynność tarczycy ⁱ
Często	niedoczynność tarczycy ^j	
Niezbyt często	nadczynność tarczycy ^k , cukrzyca ^k , niedoczynność nadnerczy ^l	nadczynność tarczycy ^j
Rzadko	zapalenie przysadki mózgowej ^m	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt, hipomagnezmia ⁿ
Często	hipokaliemia ^o , hiponatremia ^o , hiperglikemia	hipokaliemia ^o , hiponatremia ^o
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często		neuropatia obwodowa ^o , zawroty głowy, ból głowy
Często		omdlenie
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo ^p , zapalenie opon i mózgu ^q	
Rzadko	zespół miasteniczny ^r	
Zaburzenia oka		
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka	
Zaburzenia serca		
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego ^s	
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie ^m
Często	Hipotensja	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	kaszel, duszność	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^t , niedotlenienie narządów i tkanek ^u , przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		

Częstość	Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka ^a	nudności, biegunka ^a , zaparcie, wymioty
Często	ból brzucha, zapalenie jelita grubego ^y , dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ^w	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie trzustki ^x	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby ^y	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka ^z , świąd	wysypka ^z , świąd, łysienie ^h
Niezbyt często	łuszczyca	łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa}	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^{aa} , ból pleców
Niezbyt często	zapalenie mięśni ^{ab}	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często		białkomocz ^{aa}
Rzadko	zapalenie nerek ^{ad}	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	

a W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami Escherichia, bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią Pseudomonas.

b W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, ropnia opłucnej z odma, zakażenia opłucnej.

c W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii.

d W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości i zmniejszonej liczby płytek krwi.

e W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilów, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej i granulocytopenii.

f W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek i leukopenii.

g W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów.

h W tym zgłoszenia przypadków zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznej.

i W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej FT3 i FT4 (ang. euthyroid sick syndrome), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowego, śpiączki w przebiegu obrzęku śluzowego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy, przewlekłego zapalenia tarczycy.

j W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, ophthalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu.

k W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.

l W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy i pierwotnej niedoczynności nadnerczy.

m W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia regulacji termicznej.

- n W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemii, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi.
- o W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii łędźwiowokrzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych.
- p W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.
- q W tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.
- r W tym przypadki miastonii (ang. myasthenia gravis).
- s Zgłaszane w badaniach poza zestawem danych zbiorczych. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji w całym programie.
- t W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.
- u W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, biegunki z krwią.
- v W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- w W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.
- x W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.
- y W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, krwotoku z żyłaków przetyku, żyłaków przetyku.
- z W tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczającego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczającej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki okotomieszkowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowogrudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-tuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych.
- aa W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości.
- ab W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skóromięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu.
- ac W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniu moczu, zespołu nerczycowego.
- ad W tym zgłoszenie przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha.
- ae W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi.
- af W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi.
- ag W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.
- ah W tym zgłoszenia przypadków łysienia, wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia.
- ai W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przetomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej.

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Tencentriq ChPL).

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. 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, dotyczących konkretnych nowotworów, poprawa przeżycia pozostaje głównym celem chorych na NDRP i w wielu przypadkach OS należy wybrać jako pierwszorzędowy punkt końcowy (brak jest w załączniku odniesienia do DRP; EMA wytyczne).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA wytyczne):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie 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).

Należy zauważyć, że wyniki dużej metaanalizy przeprowadzonej w 2020 r. wskazują, że wyniki w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) dla PFS mogą być dobrym substytutem wyników w postaci hazardu względnego dla OS, szczególnie w badaniach RCT III fazy oceniających chemioterapię pierwszego rzutu w przypadku rozległego drobnokomórkowego raka płuca (Chen 2020 HR).

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

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*);
- odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*);
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*), dotyczące jakości życia i objawów choroby;

a w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano:

- zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu),
- poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz 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 produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (amerykańskie wytyczne towarzystwa NCCN) zarówno schemat durwalumab + karboplatyna + etopozyd, jak i schemat durwalumab + cisplatylna + etopozyd wymieniane są w ramach preferowanych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP (4 cykle wspomnianych schematów a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem) (NCCN 2021).

Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym
Interwencja (I)	durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną)
Komparator (C)	komparator główny: <ul style="list-style-type: none"> etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatylna) komparator dodatkowy: <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>duration of response</i>); wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>), dotyczące jakości życia i objawów choroby; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu); ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu); ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4), zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu),

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną • badania wtórne • badania oceniające efektywność praktyczną

* przerwanie trwale przynajmniej jednego z leków wchodzących w skład badanych schematów.

6 Aneks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] ↓	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted] ↓	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted] ↓	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted] ↓	[Redacted]		

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Dziękujemy za udział w ankiecie!

6.2 Program lekowy

LECZENIE DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM DURWALUMABU (ICD-10 C34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>	<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>	<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>
---	---	---

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>		<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>
---	--	---

6.3 Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu DRP

Tab. 39. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu DRP w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
immunoterapia stosowana w DRP: brak (obecnie dostępny jest jedynie program leczenia NDRP, w ramach którego refundowane są m.in. durwalumab i atezolizumab)									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 40. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w ramach katalogu chemioterapii* (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
standardowe leki stosowane w DRP: cisplatyna, karboplatyna i etopozyd									
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłat ności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
pozostałe leki wymieniane w wytycznych polskich w leczeniu DRP: cyklofosfamid, doxorubicyna i winkrystyna									
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	0
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	0
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	0
Doxorubicinum 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	0
Doxorubicinum 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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
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	0
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	0
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
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	0
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	0
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	0
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	0
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, 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 liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
inne leki wymieniane w wytycznych zagranicznych w leczeniu DRP: irynotekan, gemcytabina, ifosfamid i topotekan									
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Irinotecanum 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	0
Irinotecanum 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	0
Irinotecanum 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	0
Irinotecanum 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	0
Irinotecanum 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	0
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	0
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	0
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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urządow a cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłat ności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
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	0
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	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	05909990643134	1038.2, Topotecanum p. o.	386,10	405,41	405,41	bezpłatny	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	05909990643141	1038.2, Topotecanum p. o.	1458,00	1530,90	1530,90	bezpłatny	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
leki niewymienione w odnalezionych wytycznych leczenia DRP, ale refundowane w leczeniu raka płuc (C34): docetaksel, epirubicyna, lanreotyd, metotreksat, oktretotyd, paklitaksel, winorelbina									

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
Epirubicini hydrochloridum	Farnorubicin 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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2676,67	2810,50	2810,50	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz. po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3557,83	3735,72	3735,72	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o.	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
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	297,68	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	bezpłatny	0
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	1026.0, analogi somatostatyny	882,00	926,10	926,10	bezpłatny	0
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1026.0, analogi somatostatyny	1764,00	1852,20	1852,20	bezpłatny	0
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1026.0, analogi somatostatyny	2646,00	2778,30	2778,30	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	23,15	bezpłatny	0
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	926,10	bezpłatny	0
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	1852,20	bezpłatny	0
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	2778,30	bezpłatny	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0
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	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
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	0
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	0
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbium inj	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	1042.2, Vinorelbium p. o.	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	1042.2, Vinorelbium p. o.	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbium inj	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbium inj	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbium inj	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbium inj	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbium inj	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbium p. o.	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbium p. o.	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbium p. o.	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0

* Pemetreksed (refundowany w gruczolakoraku płuca, wielkokomórkowym raku płuca, NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych), gefitynib (NDRP) i ertotyńb (NDRP) refundowane są w ramach rozpoznania C34 w konkretnych zdefiniowanych jednostkach chorobowych innych niż DRP, stąd nie zostały wymienione w spisie leków mogących być potencjalnie refundowanych w DRP.

Tab. 41. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu DRP w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Cyclophosphamidum*	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	bezpłatny do limitu	0,00
Methotrexatum**	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	33,98	41,41	38,43	bezpłatny do limitu	2,98

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Methotrexatum**	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	16,99	21,78	19,21	bezpłatny do limitu	2,57
Methotrexatum**	Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	05909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	17,00	21,79	19,21	ryczałt	13,25

* Zakres wskazań objętych refundacją: „Nowotwory złośliwe”; ** Zakres wskazań objętych refundacją: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”.

Spis rysunków

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.	13
Ryc. 2. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2019).	18
Ryc. 3. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. (KRN).	23
Ryc. 4. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).	23
Ryc. 5. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).	24
Ryc. 6. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).	24
Ryc. 7. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).	25
Ryc. 8. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. (KRN).	26
Ryc. 9. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).	28
Ryc. 10. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).	28
Ryc. 11. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 r. (MPZ 2020).	32
Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych (ZUS, GUS, Infarma 2014, HealthQuest 2017).	33
Ryc. 13. Odsetek 5-letnich przeżyć netto w Polsce (lata 2010-2014) w oparciu o badanie CONCORD-3 dla wybranych nowotworów złośliwych (Didkowska 2019, CONCORD-3).	36
Ryc. 14. Wskaźniki przeżyć chorych na raka płuca w Polsce (diagnoza w latach 2014-2016, koniec obserwacji do 31-12-2018 roku) według płci (KRN 2019).	37
Ryc. 15. 1-letnie, 3-letnie, 5-letnie wskaźniki przeżyć względnych chorych na raka płuca w Polsce zdiagnozowanych w latach 2014-2016 w zależności od stadium zaawansowania (KRN 2019).	37
Ryc. 16. Schemat postępowania w DRP (Szczeklik 2019).	41

Spis tabel

Tab. 1. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca (PTOK 2019). ...	20
Tab. 2. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w raku płuca (Interna MP TNM, PTOK 2019, NCCN 2021).	21
Tab. 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib)	25
Tab. 4. Liczba dorosłych (≥18 r.ż.) pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2015-2018 w Polsce według danych NFZ (AWA 70/2019).	26
Tab. 5. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2018 r. (KRN).	27
Tab. 6. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2018 (KRN).	27
Tab. 7. Łączny rozkład zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu płuc dla lat 2010-2012 (MPZ).	29
Tab. 8. Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 zgłoszonych do KRN (KRN 2019).	29
Tab. 9. Objawy raka płuca (PTOK 2019).	35
Tab. 10. Wskaźniki przeżyć chorych na raka płuca w Polsce (diagnoza w latach 2014-2016, koniec obserwacji do 31-12-2018 roku) według płci (KRN 2019).	37
Tab. 11. Analiza wytycznych polskich i zagranicznych pod kątem I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuc w stadium rozległym (PTOK 2019, NCCN 2021, NICE 2019, NICE 2021, ESMO 2013, ACCO 2013, ASCO 2015, NCI 2021, CCA 2018/2015, CCOP-LCDSG 2018, HSE 2017, LCA 2016, NHCPRC 2018, RDTL Tecentriq, AWA Tecentriq).	46
Tab. 12. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2012-2018 (KRN).	53
Tab. 13. Szacowanie wielkość populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego.	54
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (Imfinzi ChPL).	56
Tab. 15. Zalecana modyfikacja leczenia durwalumabem oraz zalecenia dotyczące sposobu postępowania (Imfinzi ChPL).	58
Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (Imfinzi ChPL).	60
Tab. 17. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii i u pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (Imfinzi ChPL).	62
Tab. 18. Wnioskowany sposób finansowania.	70
Tab. 19. Wnioskowane wskazanie.	70
.....	74
.....	74
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*	75

.....	76
Tab. 24. Stanowiska, rekomendacje i opinie: Rady Przejrzystości / Prezesa AOTMiT / AOTMiT we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca (AOTMiT BIP).	82
Tab. 25. Charakterystyka karboplatyny we wnioskowanym wskazaniu (Carbomedac ChPL, Obwieszczenie MZ).	100
Tab. 26. Status rejestracyjny karboplatyny (Carbomedac ChPL, Indeks Leków MP).	101
Tab. 27. Działania niepożądane karboplatyny (Carbomedac ChPL).....	103
Tab. 28. Charakterystyka cisplatyny we wnioskowanym wskazaniu (Cisplatinum Accord ChPL).	104
Tab. 29. Status rejestracyjny cisplatyny (Cisplatinum Accord ChPL).....	105
Tab. 30. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do Obrotu dla cisplatyny.	107
Tab. 31. Charakterystyka etopozydu we wnioskowanym wskazaniu (Etopozyd Accord ChPL, Obwieszczenie MZ).	109
Tab. 32. Status rejestracyjny etopozydu (Etopozyd Accord ChPL).....	110
Tab. 33. Działania niepożądane dla etopozydu (Etopozyd Accord ChPL).	112
Tab. 34. Charakterystyka atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (Tecentriq ChPL).	113
Tab. 35. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania atezolizumabu (Tecentriq ChPL).	114
Tab. 36. Status rejestracyjny atezolizumabu (Tecentriq ChPL).	116
Tab. 37. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem (Tecentriq ChPL).	119
Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	125
Tab. 39. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu DRP w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).	136
Tab. 40. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w ramach katalogu chemioterapii* (Obwieszczenie MZ).	136
Tab. 41. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu DRP w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).....	147

Bibliografia

- ACCP 2013** Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. <https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology> (dostęp 28.09.2020 r.).
- ACS** American Cancer Society (ACS). About small cell lung cancer. What is small cell lung cancer? <https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/about/what-is-small-cell-lung-cancer.html> (dostęp 21.08.2019 r.).
- ACS objawy** American Cancer Society (ACS). Signs and Symptoms of Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> (dostęp 10.03.2021 r.).
- AK Tecentriq** Aestimo. Analiza kliniczna. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Kraków, 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc> (dostęp 18.02.2021 r.).
- Alamgeer 2017** Alamgeer M, Neil Watkins D, Banakh I et al. A phase IIa study of HA-irinotecan, formulation of hyaluronic acid and irinotecan targeting CD44 in extensive-stage small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2017;1-11.
- American Cancer Society** Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> (dostęp 26.09.2020 r.).
- American Cancer Society 2020** American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (dostęp 26.09.2020 r.).
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych ██████████ ██████████. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2020.
- Antonia 2018 (PACIFIC)** 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, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn D, 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 11.03.2021 r.).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- AOTMiT 93/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.42.2020. Data ukończenia: 20.05.2020.
- Aktas 2016** Aktas G, Kus T, Kalender ME et al. Survival analysis in second-line and third-line chemotherapy with irinotecan followed by topotecan or topotecan followed by irinotecan for extensive-stage small-cell lung cancer patients: a single-center retrospective study. *Onco Targets Ther* 2016;9:1921-6.

- Arai 1994** Arai T, Kuroishi T, Saito Y et al. Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:199-204.
- ASCO 2015** Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, Pietanza MC, Ramalingam SS, Turrisi AT, Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4106-11. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918. Epub 2015 Sep 8. <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer/9991> (dostęp 11.03.2021 r.).
- ASCO 2021** Daly ME, Ismaila N, Decker RH, et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 10;39(8):931-939. doi: 10.1200/JCO.20.03364. Epub 2021 Jan 27.
- AWA 70/2019** Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Melinist (trametynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca sfpkarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.8.2019.
- AWA Alektynib** Wniosek o objęciu refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.28.2018.
- AWA Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.6.2020.
- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. durvalumab (Imfinzi®). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/durvalumab-imfinzi/> (dostęp 10.03.2021 r.).
- Baka 2010** Baka S, Agelaki S, Kotsakis A et al. Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2010;30:3031-3038.
- Boehringer Ingelheim** Boehringer Ingelheim. Rak płuca - epidemiologia. <https://www.boehringer-ingelheim.pl/rak-pluca/rak-pluca/epidemiologia> (dostęp 26.09.2020 r.).
- CADTH 2020** CADTH. Durvalumab. <https://www.cadth.ca/durvalumab> (dostęp 10.03.2021 r.).
- Cancer.net** Cancer.net. Lung cancer - small cell: Statistics. Available from <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-small-cell/statistics>. Accessed 31 July 2020.
- Carbomedac ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Carbomedac. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).
- CCA 2018/2015** Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [Version URL: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=213463>, cited 2020 Sep 29]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer (dostęp 29.09.2020 r.).
- CCOP-LCDSG 2018** Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, et al. Guideline for the Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-line Chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Oct;30(10):658-666. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.008. Epub 2018 Jul 11.

- CheckMate451** Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 8;JCO2002212. doi: 10.1200/JCO.20.02212. Online ahead of print.
- Chen 2020 plakat** Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.
- Chen 2020b** Chen H, Horita N, Ito K, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Oct 17;12:1758835920965841. doi: 10.1177/1758835920965841. eCollection 2020.
- Chen 2020 HR** Chen H, Horita N, et al. Hazard ratio of progression-free survival is an excellent predictor of overall survival in phase III randomized controlled trials evaluating the first-line chemotherapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 Aug;9(4):1333-1342. doi: 10.21037/tlcr-20-377.
- Cisplatinum Accord ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cisplatinum Accord. <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).
- CONCORD-3** Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395269
- de Jong 2006** de Jong WK, ten Hacken NH, Groen HJ. Third-line chemotherapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52:339-42.
- De Marinis 2005** De Marinis F, Nelli F, Lombardo M et al. A multicenter, randomized, Phase II study of cisplatin, etoposide, and gemcitabine or cisplatin plus gemcitabine as first-line treatment in patients with poor-prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005;103:772-779.
- Demedts 2010** Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):202-15. doi: 10.1183/09031936.00105009.
- Didkowska 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa 2019.
- 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.
- Eckardt 2006** Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2044-2051.
- EMA** European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu> (dostęp 22.02.2021 r.).
- EMA Imfinzi** European Medicines Agency. Imfinzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (dostęp 30.09.2020 r.).

EMA wytyczne	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man (dostęp 28.09.2020 r.).
ESMO 2013	Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdl178. Epub 2013 Jun 27. https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/small-cell-lung-cancer (dostęp 28.09.2020 r.).
Etopozyd Accord ChPL	Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Etopozyd Accord. http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 (dostęp 01.11.2020 r.).
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 28.09.2020 r.).
Farago 2018	Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2018 Feb;7(1):69-79. doi: 10.21037/tlcr.2018.01.16.
FDA Imfinzi	Food and Drug Administration. FDA approves durvalumab for extensive-stage small cell lung cancer. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer (dostęp 29.09.2020 r.).
FDA wytyczne	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics (dostęp 28.09.2020 r.).
Fink 2012	Fink TH, Huber RM, Heigener DF <i>et al.</i> Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small-cell lung cancer: final results of a randomized phase III trial. <i>J Thorac Oncol</i> 2012;7:1432-1439.
Froeschl 2008	Froeschl S, Nicholas G, Gallant V, Laurie SA. Outcomes of second-line chemotherapy in patients with relapsed extensive small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 2008;3:163-9.
Fukuoka 1991	Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, <i>et al.</i> Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 1991 Jun 19;83(12):855-61. doi: 10.1093/jnci/83.12.855.
Gaspar 2012	Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG <i>et al.</i> Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. <i>Clin Lung Cancer</i> 2012;13:115-22.
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.).
Goldman 2021 (CASPIAN)	Goldman JW, Dvorkin M, <i>et al.</i> Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.
Govindan 2006	Govindan R, Page N, Morgensztern D <i>et al.</i> Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. <i>J Clin Oncol</i> 2006;24:4539-44.
GUS	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ (dostęp 28.09.2020 r.).

- GUS demografia** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> (dostęp 09.2020 r.).
- Healthquest 2017** HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, marzec 2017.
- Heigener 2008** Heigener DF, Freitag L, Eschbach C *et al.* Topotecan/ cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:400.
- Horn 2018 (IMpower 133)** Horn L, Mansfield AS, Szczesna A *et al.* First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
- HSE 2017** Department of Health. Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer. National Clinical Guideline No. 16. November 2017. <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf> (dostęp 29.09.2020 r.).
- Imfinzi ChPL** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 01.10.2020 r.).
- Infarma 2014** Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- Interna Medycyna Praktyczna 2020** Jassem J, Wysocki MW. Pierwotne nowotwory płuc. *Interna Medycyna Praktyczna*, akt. 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. (dostęp 26.09.2020).
- Interna MP TNM** Interna Medycyna Praktyczna, Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.). <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1>. (dostęp 26.09.2020).
- Jones 2020** Jones GS, Elimian K, Baldwin DR, Hubbard RB, McKeever TM. A systematic review of survival following anti-cancer treatment for small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020 Mar;141:44-55. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.015. Epub 2020 Jan 11.
- Karam 2015** Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1):51-54.
- KEYNOTE-604** Rudin CM, Awad MM, Navarro A, *et al.* Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. doi: 10.1200/JCO.20.00793. Epub 2020 May 29.
- Kim 2013** Kim DW, Kim HG, Kim JH *et al.* Phase III trial comparing irinotecan plus cisplatin (IP) with etoposide plus cisplatin (EP) in Korean patients with extensive disease (ED) small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2013;8:S219-S220.
- Kosmidis 1994** Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. *Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):23-30.
- Krawczyk 2021** Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, *i in.* Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca – stanowisko ekspertów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> (dostęp 25.09.2020 r.).
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Warszawa 2019. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020.

KRN o nowotworach	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). O nowotworach, baza wiedzy. Płuca i opłucna. http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/ (dostęp 25.09.2020 r.).
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.).
Lara 2009	Lara PN, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27:2530-2535.
Lattuca-Truc 2019	Lattuca-Truc M, Timsit J-F, Levra MG, et al. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017. <i>Lung Cancer</i> . 2019 May;131:122-127. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.028. Epub 2019 Mar 27.
LCA 2016	LCA Lung Cancer Clinical Guidelines December 2013 (updated March 2016). http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/126517/lca-revised-lung-cancer-clinical-guidelines-december-2013-updated-march-2016-.pdf (dostęp 29.09.2020 r.).
Lee 2009	Lee SM, James LE, Qian W et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. <i>Thorax</i> 2009;64:75-80.
Morabito 2017	Morabito A, Daniele G, Costanzo R et al. A multicenter, randomized, phase 3 trial comparing fixed dose versus toxicity-adjusted dose of cisplatin + etoposide in extensive small-cell lung cancer (SCLC) patients: the Small-cell-lung cancer Toxicity Adjusted Dosing (STAD-1) trial. <i>Lung Cancer</i> 2017;108:15-21.
MPZ	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.
MPZ 2020	Mapy Potrzeb zdrowotnych 2020. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363 (dostęp 25.09.2020 r.).
MZ odpowiedź	Minister Zdrowia. PLR.050.110.2021.PB. Warszawa, 21 kwietnia 2021.
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 2.2021 – January 11, 2021.
NCI 2021	National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. 2020. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq (dostęp 28.09.2020 r.)
NHCPRC 2018	Chinese guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer 2018 (English version). <i>Chin J Cancer Res</i> . 2019 Feb;31(1):1-28. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.01
NHS Scotland 2005	Cancer In Scotland Radiotherapy Activity Planning For Scotland 2011-2015.
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 (dostęp 28.09.2020 r.).
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for extensive-stage disease. https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/treating-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-extensive-stage-disease (dostęp 11.03.2021 r.).

- NICE ID1618** Durvalumab in combination for untreated extensive stage small-cell lung cancer [ID1618]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10493> (dostęp 30.09.2020 r.).
- NICE NG122** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122.]Published date: 28 March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG122/chapter/Rationale-and-impact#thoracic-radiotherapy-and-prophylactic-cranial-irradiation-in-small-cell-lung-cancer> (dostęp 10.03.2021 r.).
- NICE NLCA** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treatment for lung cancer. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-lung-cancer/ch4-treatment-for-lung-cancer> (dostęp 28.09.2020 r.).
- NICE PCI** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer update [H], Evidence reviews for the clinical and costeffectiveness of prophylactic cranial irradiation to prevent brain metastases in people with extensive SCLC. NICE guideline NG122. Evidence reviews March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/evidence/evidence-review-h-clinical-and-costeffectiveness-of-prophylactic-cranial-irradiation-to-prevent-brain-metastases-in-people-with-extensive-sclc-pdf-6722112213> (dostęp 10.03.2021 r.).
- NLCA 2020** Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit Annual report 2020 (for the audit period 2018). Published August 2020. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-lung-cancer-audit> (dostęp 28.09.2020 r.).
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (dostęp 22.02.2021 r.).
- Okamoto 2007** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169.
- Owonikoko 2014** Owonikoko TK, Aisner J, Wang XV *et al.* E5501: phase II study of topotecan sequenced with etoposide/cisplatin, and irinotecan/cisplatin sequenced with etoposide for extensive-stage small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:171-180.
- Paz-Ares 2019 (CASPIAN)** Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4.
- Paz-Ares 2019 LBA89** Paz-Ares L, Goldman JW, et al PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. *Annals of oncology* 2019;30:v928-9:LBA89.
- Pierret 2020** Pierret T, Toffart A-C, Levra MG, et al. Advances and Therapeutic Perspectives in Extended-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 1;12(11):3224. doi: 10.3390/cancers12113224.
- PGRP 2007** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, i in. Drobnokomórkowy rak płuca – zalecenia diagnostyczno- -terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 1-7.
- 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.).

- Raport DRP 2020** Obarska I, Kowalski DM. Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca – szansa pacjentów na dłuższe życie. HealthCare System Navigator, Warszawa 2020.
- RDTL Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.20.2020 .
- Reck 2016** Reck M, Luft A, Szczesna A et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740-3748.
- Rossi 2012** Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30:1692-1698.
- Roth 1992** Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.282.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Saltos 2020** Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol.* 2020 Jul 16;10:1074. doi: 10.3389/fonc.2020.01074. eCollection 2020.
- Schmittel 2011** Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1798-1804.
- SEER 2016** Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
- Seute 2004** Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;100:801-6.
- Shao 2019** Shao C, He J, Kachroo S, Jin F. Chemotherapy treatments, costs of care, and survival for patients diagnosed with small cell lung cancer: A SEER-Medicare study. *Cancer Med.* 2019 Dec;8(18):7613-7622. doi: 10.1002/cam4.2626. Epub 2019 Oct 31.
- Shi 2015** Shi Y, Xing P, Fan Y et al. Current small cell lung cancer treatment in China. *Thorac Cancer* 2015;6:233-8.
- Shi 2015b** Shi Y, Hu Y, Hu X et al. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Thorac Cancer* 2015;6:785-791.
- Skarlos 1994** Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative On-cology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601-607.
- Soriano 2019** Soriano LC, Zong J, García Rodríguez LA. Feasibility and validity of The Health Improvement Network database of primary care electronic health records to identify and

- characterise patients with small cell lung cancer in the United Kingdom. *BMC Cancer*. 2019 Jan 21;19(1):91. doi: 10.1186/s12885-019-5305-1.
- Spira 2004** Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379-392.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Redaktor prowadzący: Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Redaktor prowadzący: Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Takahashi 2017** Takahashi, T., et al., Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(5): p. 663-671.
- Tecentriq ChPL** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 01.10.2020 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).
- Vedadi 2020** Vedadi A, Shakik S, Brown CM, et al. The impact of symptoms and comorbidity on health utility scores and health-related quality of life in small cell lung cancer using real world data. *Qual Life Res.* 2020 Aug 26. doi: 10.1007/s11136-020-02615-1. Online ahead of print.
- Wang 2000** Wang JC, Sone S, Feng L et al. Rapidly growing small peripheral lung cancers detected by screening CT: correlation between radiological appearance and pathological features. *Br J Radiol* 2000;73:930-7.
- Wang 2017** Wang S, Tang J, Sun T, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep.* 2017 May 2;7(1):1339. doi: 10.1038/s41598-017-01571-0.
- Xie 2015** Xie D, Marks R, Zhang M et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol* 2015;10:1213-20.
- Yip 2000** Yip D., Harper D.G. Predictive and prognostic factors in small-cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-185.
- 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.).
- ZUS 2019** Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2019 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> (dostęp 25.09.2020 r.).
- Zwrotnik Raka** Zwrotnikraka.pl, portal onkologiczny. Rak drobnokomórkowy płuca. <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-drobnokomorkowy-pluca/> (dostęp 25.09.2020 r.).