

Analiza Problemu Decyzyjnego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów
z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 listopada 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Badania konieczne do rozpoczęcia leczenia celowanego i immunoterapii.....	28
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	30
2.6 Obraz kliniczny.....	31
2.7 Epidemiologia	34
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	39
2.9 Wpływ choroby na jakość życia	45
2.10 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.....	46
2.10.1 Wytyczne kliniczne.....	51
2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe	52
2.10.1.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	52
2.10.1.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	53
2.10.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network.....	53
2.10.1.2.2 American Society of Clinical Oncology.....	57
2.10.1.2.3 National Institute for Health and Care Excellence	60
2.10.1.2.4 European Society of Medical Oncology	62
2.10.1.2.5 Italian Association of Medical Oncology	63
2.10.1.2.6 Spanish Society of Medical Oncology	64
2.10.1.2.7 The International Association for the Study of Lung Cancer.....	65
2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	65
2.10.2 Finansowanie leczenia NDRP w Polsce	75
2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	88
3 Wybór populacji docelowej.....	90
4 Liczebność populacji docelowej	93

5	Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)	97
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	98
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	114
6	Rekomendacji agencji HTA	116
6.1	Rekomendacje AOTMiT	116
6.2	Rekomendacje zagraniczne	116
7	Dobór komparatorów	120
8	Dobór punktów końcowych	123
9	Zakres analiz	125
9.1	Analiza kliniczna	125
9.2	Analiza ekonomiczna	127
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	128
10	Załączniki	130
10.1	Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)	130
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	142
10.2	Opis komparatora – schematy CHT	143
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	143
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	144
10.4	Wnioskowany program lekowy	181
10.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego	188
10.6	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	191
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	194
	Spis Tabel	195
	Spis Wykresów	198
	Piśmiennictwo	199

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIOM	<i>Italian Association of Medical Oncology</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EUS	Przezprzełykowa ultrasonografia (z ang. <i>Esophageal Ultrasonography</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (NSCLC, z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	Czas wolny od progresji (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PROs	Efekty zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RTG	Rentgenografia
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim nowotworem w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szacuje się, że w 2020 roku rak płuc zdiagnozowano u 2,2 miliona osób, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów. W Polsce rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 80-85% przypadków zachorowania na raka płuca.

Wśród chorych w stadium przerzutowym (stadium IV) niedrobnokomórkowego raka płuca mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie nie przekraczają kilkunastu procent. Poprawę tych wyników uzyskuje się, stosując leczenie celowane i immunoterapię.

Objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na

NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia immunoterapią, rekomendowanego przez wytyczne kliniczne. Jak zauważa ekspert: „*Immunoterapia przełamała [...] impas. Leki [...] z grupy immunokompetentnych działają i w rakach płaskonabłonkowych i w typach raka nie-płaskonabłonkowego, czyli w raku gruczołowym. Na pewno należy poszerzyć [do nich] dostęp.*” prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski (*Innowo 2021*). Poszerzenie programu lekowego w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia pacjentów i lepszego poziomu życia zawodowego oraz prywatnego.

Oceniana interwencja

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

Dobór populacji docelowej

Kryteria programu lekowego doprecyzowują zapisy rejestracyjne, uwzględniając także szczegółowe kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego IMpower110 oraz są zgodne z kryteriami obecnie obowiązującego programu lekowego dla pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP. [REDACTED]

- w wieku powyżej 18 r.ż.;
- z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu;

- z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% potwierdzonym zwalidowanym testem;
- u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

Zastosowanie kryterium ekspresji PD-L1 na poziomie \geq 50% na komórkach guza potwierdzonej zwalidowanym testem jest zgodne z kryteriami wysokiej ekspresji PD-L1 przyjętymi w wytycznych praktyki klinicznej oraz odpowiada kryteriom kwalifikacji do programu lekowego dla pembrolizumabu w monoterapii stosowanego w ramach obowiązującego programu lekowego w analogicznym wskazaniu. W aktualnym programie lekowym dotyczącym zastosowania pembrolizumabu w monoterapii jako testy do oceny ekspresji PD-L1 wskazano 22C3 lub SP263. W badaniu *IMpower110* ocenę ekspresji wykonano testem SP142 (jako ocenę podstawową) oraz testem 22C3 i SP263, co umożliwiła analizę w podgrupach chorych z wysoką ekspresją definiowaną różnymi testami, w tym określonymi w obecnym programie lekowym i odniesienie do wyników badań dla pembrolizumabu (gdzie stosowano test 22C3).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Stwierdzenie u chorych niedrobnokomórkowego raka płuca, w zależności od stopnia zaawansowania, jest wskazaniem do skojarzenia ze sobą metod terapeutycznych: leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii. U chorych, którzy nie mogą już zostać zakwalifikowani do leczenia radykalnego (nieuleczalne stadium IV) pierwszą linię leczenia o charakterze paliatywnym stanowi głównie chemioterapia i/lub radioterapia. W przypadku pacjentów z potwierdzoną obecnością zmian molekularnych i określonych cech immunohistochemicznych postępowaniem z wyboru jest leczenie celowane i immunoterapia.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów bez stwierdzonych mutacji genów *EGFR* i *ALK/ROS1* zaleca się prowadzenie terapii w oparciu o wyniki oznaczeń immunohistochemicznych ekspresji PD-L1 (uwzględniając również typ histologiczny nowotworu). Jako standard postępowania u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek guza) rekomenduje się stosowanie atezolizumabu w monoterapii lub pembrolizumabu w monoterapii lub rzadziej pembrolizumabu w skojarzeniach z chemioterapią.

Polskim chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021), w ramach którego finansowaniem w I linii leczenia u chorych, u których wykluczono mutacje w genie *EGFR* oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1* i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ objęty jest wyłącznie pembrolizumab w monoterapii.

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę równorzędną pozycję obu leków w wytycznych praktyki klinicznej oraz finansowanie leczenia I linii NDRP w Polsce należy wskazać, że właściwym komparatorem dla atezolizumabu w monoterapii będzie pembrolizumab w monoterapii (PEMBRO).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących atezolizumab w monoterapii (ATEZO) z pembrolizumabem w monoterapii (PEMBRO) dopuszcza się włączenie badań porównujących ATEZO z chemioterapią standardową (CHT) – komparator dodatkowy, celem wykonania porównania pośredniego.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania

wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu;
 - wiek powyżej 18 r.ż.;
- [Redacted text]
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% potwierdzony zwalidowanym testem;
 - wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i

ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – Atezolizumab (ATEZO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *ChPL Tecentriq® 2021 r.*;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - Pembrolizumab (PEMBRO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *ChPL Keytruda 2021 r.*
 - Chemioterapia standardowa +/- placebo (CHT) – dodatkowy komparator celem wykonania porównania pośredniego;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, wyniki zorientowane na pacjenta: jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - Atezolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, post-marketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych

- o Porównanie pośrednie (PEMBRO vs CHT): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych.

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® w I linii leczenia NDRP jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w I linii leczenia NDRP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tecentriq®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Tecentriq®. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w

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

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z wysoką ekspresją PD-L1 oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji w genie *EGFR* i nie jest ALK-dodatnim nowotworem w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Klasyfikacje

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (*ICD-10 2019*), natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (*ICD-11 2021*).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (*ICD-10 2019*) oraz ICD-11 (*ICD-11 2021*).

ICD-10	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc

ICD-10	Rozpoznanie
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.Y	Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuc, w obrębie których wyróżnia się dodatkowe kategorie, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (*Jassem 2021a, Travis 2015*).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
	rak drobnokomórkowy
	rak płaskonabłonkowy
rak niedrobnokomórkowy	rak gruczołowy
	rak wielkokomórkowy
	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki z gruczołów typu śliniankowego
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego
	rakowiaki
	guzy mezenchymalne
nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

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

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2021).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) • Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) • Zmiany przedinwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynno-komórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) • Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Analizowany problem decyzyjny dotyczy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych w pierwszej linii, którzy wcześniej nie byli poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Niedrobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych tym, że rozwija się wolniej i charakteryzuje się ograniczoną chemiowrażliwością; leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia (*Jassem 2021a*).

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia 4 stopnie (G, *grade*): GX – brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 – zróżnicowanie wysokie, G2 – zróżnicowanie umiarkowane, G3 – zróżnicowanie niskie, G4 – rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia (*Krzakowski 2021*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (*Krzakowski 2021*). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metapłazji lub przemianie nowotworowej (*Jassem 2021a*).

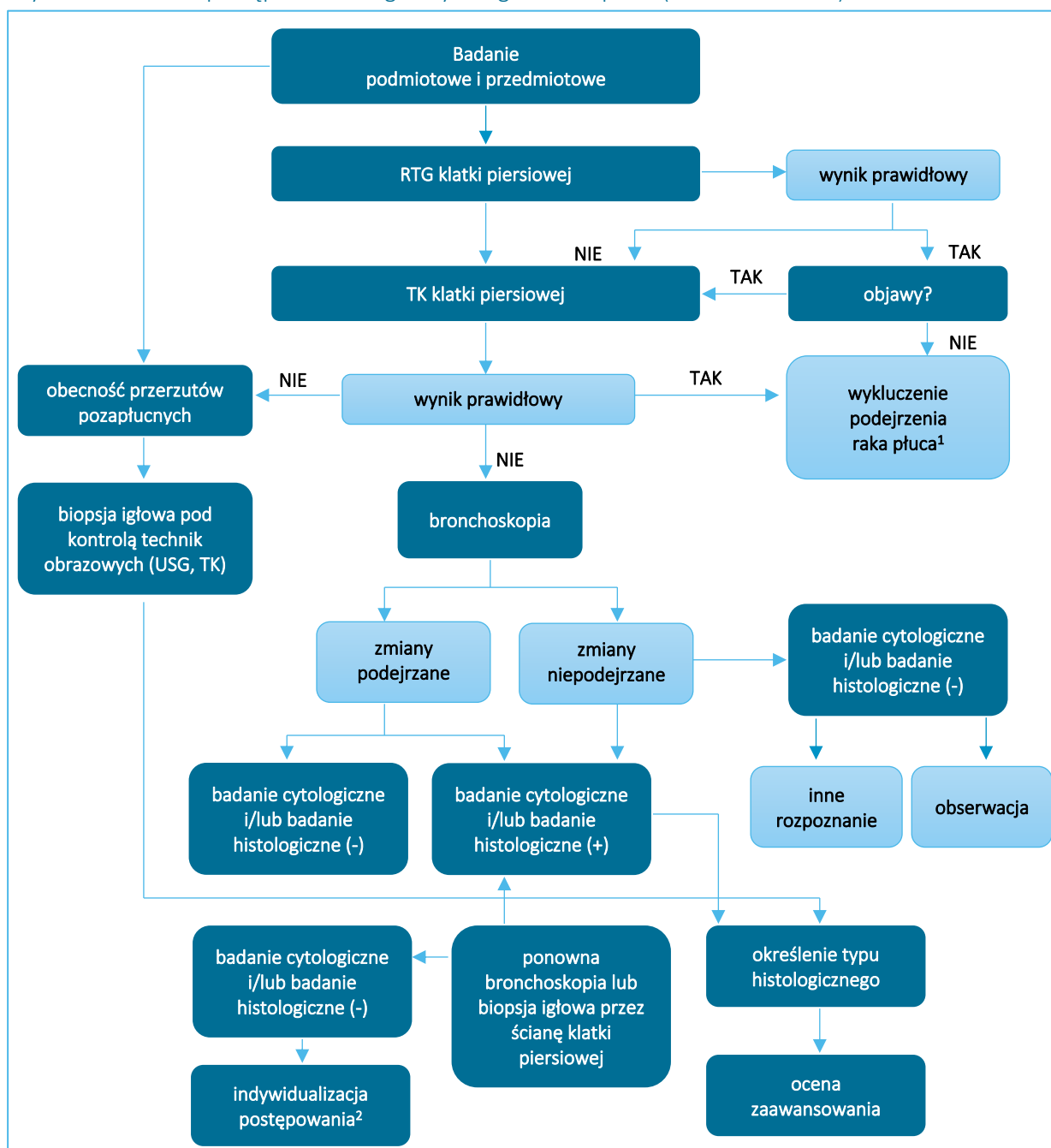
Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, z uwagi na substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym, jest palenie. Ocenia się, że palenie czynne jest przyczyną około 90% zachorowań, natomiast palenie bierne około 1/3 zachorowań u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu oraz około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Uważa się także, że istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce może mieć zanieczyszczenie powietrza. Ryzyko zachorowania zwiększa ponadto ekspozycja na radon w domach (uzależnione jest ono zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowych warstwach gleby). Mniejsze znaczenie przypisuje się innym czynnikom tj. predyspozycja genetyczna, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne, jednak część z wymienionych substancji może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (*Jassem 2021a*).

Za rozwój i progresję raka płuca odpowiedzialne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenia aktywności *KRAS* i *EGFR* i genów supresorowych – zmniejszenie aktywności *TP53*, *RB*, *LRP1B*. Typowa dla raka płuca jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p (*Jassem 2021a*).

2.3 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Wykres 1) (Krzakowski 2021).

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2021).



1 – w niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania np. kwalifikowanie do bronchoskopii chorych z sugestywnymi objawami klinicznymi (krwioplucie) i dużym ryzykiem raka (starszy wiek, palenie tytoniu); 2 – indywidualizacja postępowania w zależności od wyników innych badań (np. PET) i ryzyka nowotworu.

W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych (Krzakowski 2021).

Bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w **badaniu przedmiotowym** układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (Krzakowski 2021). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy w szczególności uwzględnić objawy opisane w poniższej tabeli.

Tabela 4. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (Krzakowski 2021).

Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia pierśowego, odgłos opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji • powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych) • objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego) • objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca) • objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych) • powiększenie wątroby • bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej • objawy paranowotworowe • objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego • masę ciała w odniesieniu do wartości należnej

Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca obejmują badania obrazowe i badania morfologiczne, szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2021a).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonnych) • radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów należą: guz w miąższu płucnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty 	<ul style="list-style-type: none"> • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego • biopsja przez ścianę klatki piersiowej – w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK • biopsja endoskopowa pod kontrolą USG - wykorzystywana w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia; wykonuje

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<p>w kościach; badania należy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodnej i bocznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<p>się biopsję przez ścianę oskrzela lub przełyku odpowiednio pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS) lub wewnątrzprzełykowej (EUS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie płynu z jamy opłucnej – płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

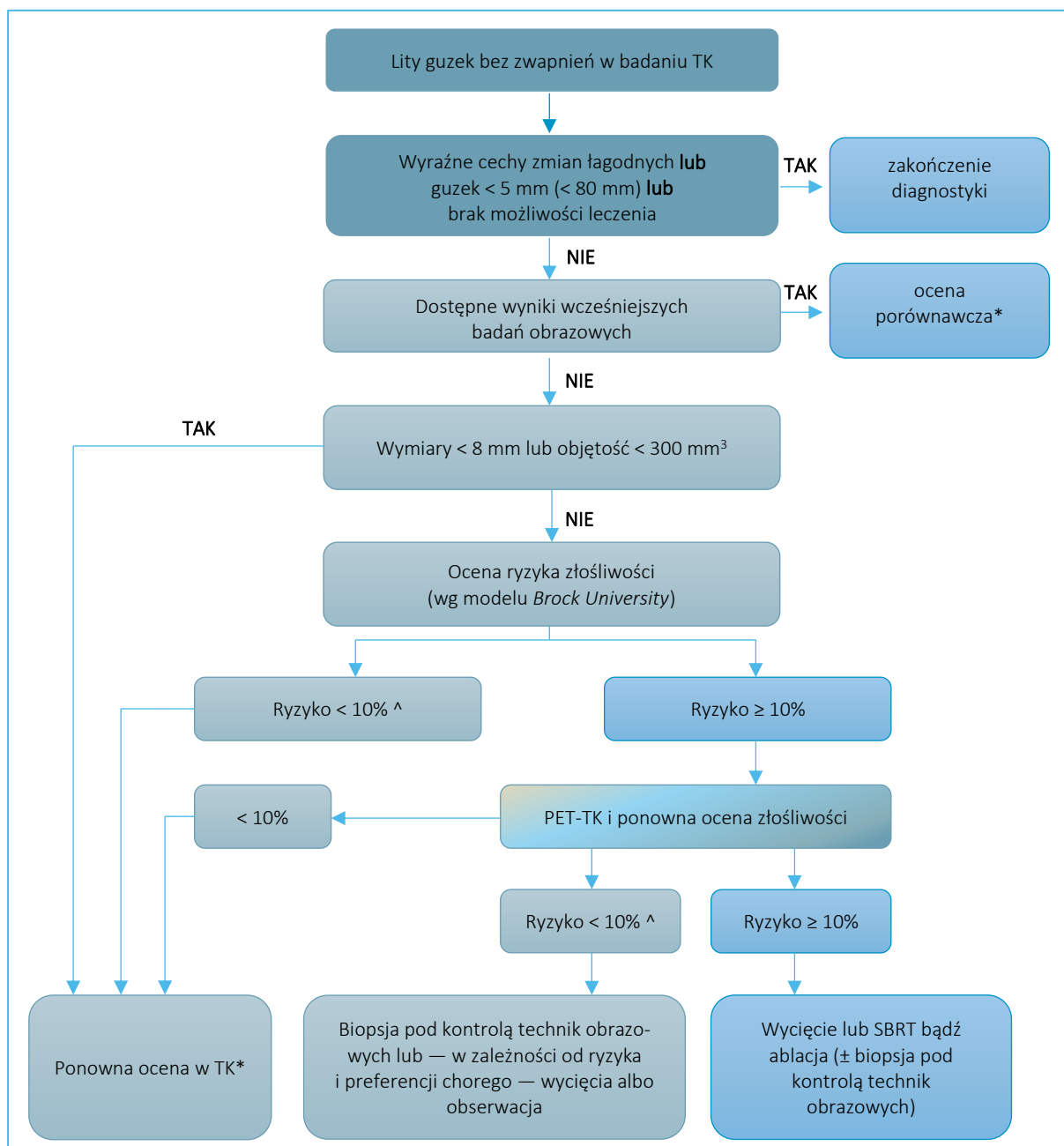
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby); zmiany zarysu wnęki; zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowej; wysięku w jamie opłucnej (Krzakowski 2021).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia) (Krzakowski 2021).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *British Thoracic Society* (Wykres 2, Wykres 3 i Wykres 4), którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (Krzakowski 2021).

Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2021).

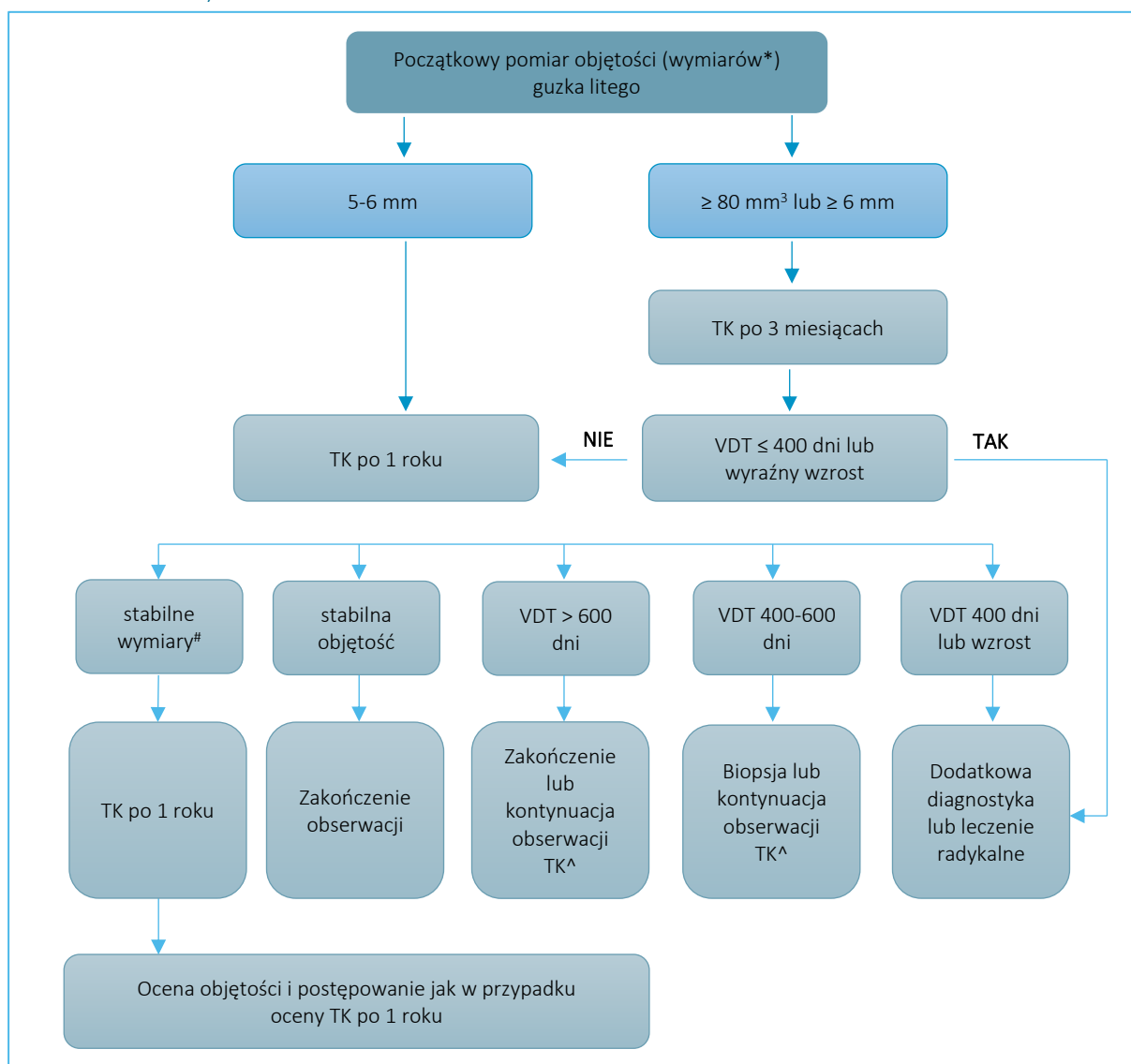


* według wskazówek przedstawionych na Wykres 3;

^ u osób młodszych z większym guzkiem do rozważenia badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową;

PET —pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); TK — tomografia komputerowa; SRBT — radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (Krzakowski 2021).



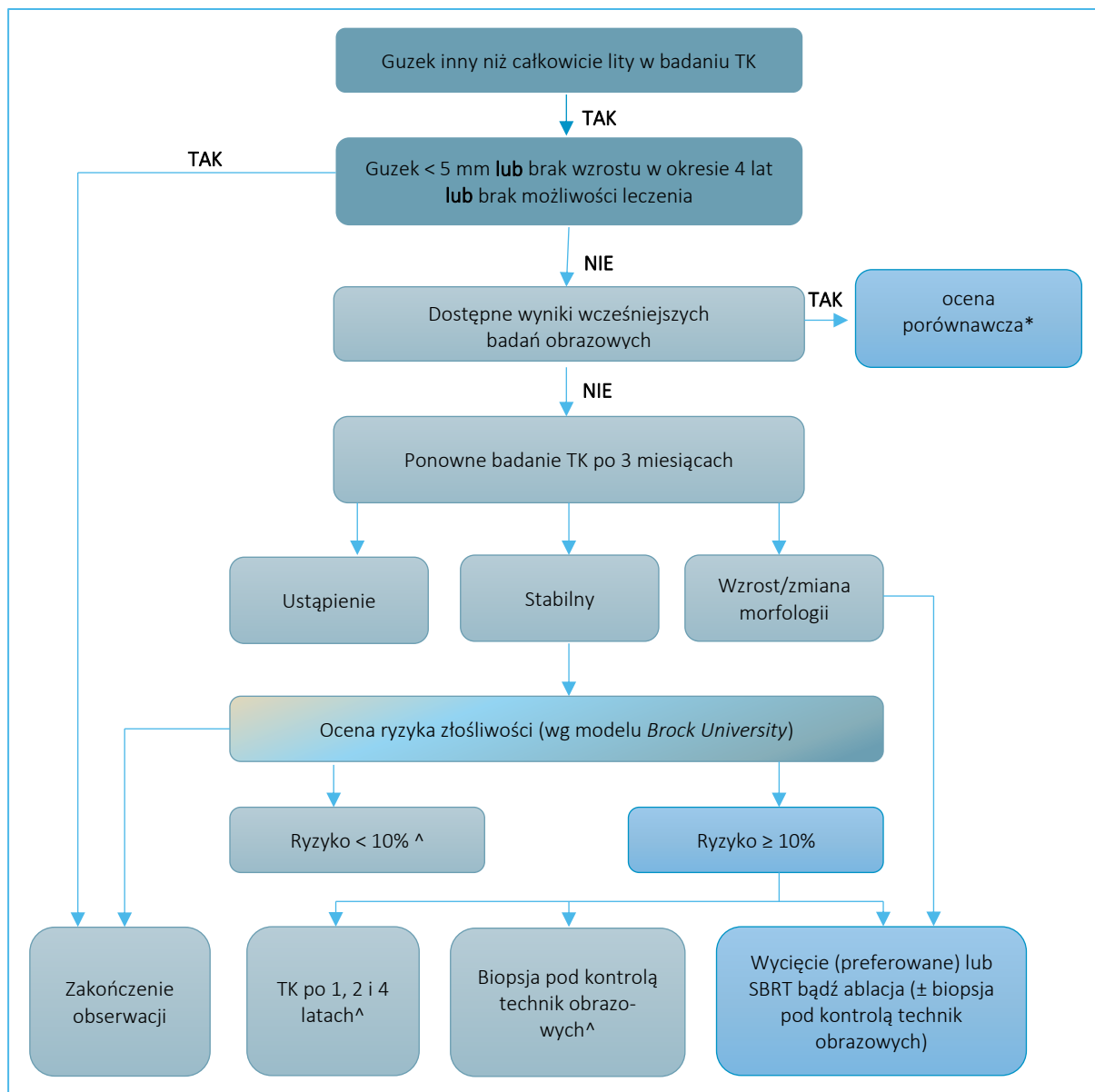
* Tylko w sytuacjach, gdy pomiar objętości nie jest możliwy;

Na podstawie manualnego pomiaru dwóch wymiarów (2D);

^ W zależności od preferencji osoby badanej;

TK — tomografia komputerowa; VDT — czas podwojenia objętości guzka (z ang. *volume doubling time*).

Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (Krzakowski 2021).



* Zwiększenie wymiarów, zwiększenie lub pojawienie się komponentu litego;

Lub dodatkowe cechy morfologiczne (duży komponent lity, zaciągnięcia opłucnej);

^ Wybór uwzględniający preferencje osoby badanej;

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z TK umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do wykonania innych badań lub dalszej obserwacji. Jest również pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem i powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT) (Krzakowski 2019).

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty (Krzakowski 2021).

Spośród **badania endoskopowych** u osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofibroskopowego, które jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego i daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego oraz jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. W trakcie badania zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%. W przypadku zmian centralnych podczas biopsji śródmiąższowej należy pobrać co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą USG (EBUS lub EUS) służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (Krzakowski 2021).

W przypadku chorych na raka drobnokomórkowego szczególne znaczenie ma wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Obowiązkowym badaniem przed rozpoczęciem leczenia jest TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego. Z uwagi na częste występowanie bezobjawowych przerzutów do OUN konieczne jest także wykonanie MR lub TK mózgu oraz badania scyntygraficznego kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. W celu wykluczenia rozsiewu bywa również stosowana PET/TK (Jassem 2021a).

W ramach **badania laboratoryjnych** wykonywanych w trakcie wstępnej diagnostyki raka płuca konieczne jest 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. Inne badania wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań. Nie zaleca się oceny markerów surowiczych np. stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, z ang. *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) w ramach diagnostyki wstępnej (Krzakowski 2021).

Istotne jest również przeprowadzenie **oceny patomorfologicznej i molekularnej**, która pozwala na ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym

znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują: histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli; histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badania IHC. Badanie to jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (*Krzakowski 2021*).

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga również wykonania **zaawansowanych badań molekularnych**. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%). Alternatywą dla badania genetycznego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny mutacji somatycznych obecnego w osoczu krwi cfDNA, które pochodzi z obumarłych komórek nowotworowych (tzw. biopsja płynna). Negatywny wynik analizy cfDNA nie jest rozstrzygający — zalecane jest wykonanie ponownej biopsji (*Krzakowski 2021*).

Ocena zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe. Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *Union for International Cancer Control (UICC)* opracowaną w 2016 r.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (*Krzakowski 2021*).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego

Cecha	Objaw
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrz-płucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)

Cecha	Objaw
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M – przerzuty odległe	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	c Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (Krzakowski 2021).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	każde T	każde N	M1a, M1b
IVB	każde T	każde N	M1c

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2021).

2.4 Badania konieczne do rozpoczęcia leczenia celowanego i immunoterapii

Wykonanie badań molekularnych oraz badań immunochemicznych i ich wynik jest szczególnie istotny w procesie wyboru właściwej ścieżki leczenia.

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolaka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiadających za oporność). Ocenę genu *EGFR* w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). Test musi wykrywać mutacje w genie *EGFR*, które występują z częstością przynajmniej 1% spośród znanych zaburzeń wymienionego genu. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR). U chorych z rozpoznaniem gruczolaka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę stanu genów *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji. Obecność rearanżacji genu *ALK* można stwierdzić bezpośrednio metodami fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescence in situ hybridization*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS, z ang. *new generation sequencing*) lub pośrednio z wykorzystaniem badania ekspresji błonowego białka fuzyjnego ALK metodą IHC. W ocenie rearanżacji genu *ROS1* zalecana jest metoda FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego ROS1 metodą IHC. Obecność rearanżacji obu genów lub odpowiednich białek fuzyjnych jest wskazaniem do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK lub ROS1 (Krzakowski 2021).

W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (Krzakowski 2021), gdyż aktualne wytyczne praktyki klinicznej różnicują sposób postępowania w zależności od stopnia ekspresji tego białka. Obecnie powszechnie uważa się, że niektóre z dostępnych form immunoterapii wykazują wyższą skuteczność w podgrupach chorych z wysoką (*high*) ekspresją PD-L1, z punktem odcięcia $\geq 50\%$ na komórkach guza

(EPAR 2021). W ocenie ekspresji PD-L1 wykorzystywane jest kilka testów immunohistochemicznych dostępnych komercyjnie. Do oceny ekspresji PD-L1 można używać różnych metod o nieco odmiennych charakterystykach dotyczących wydajności i zgodności pomiędzy metodami. Ogólnie testy 22C3 oraz SP263 są wysoce zgodne, podczas gdy test SP142 wykazuje mniejszą czułość w barwieniu zarówno komórek nowotworowych, jak również komórek immunologicznych naciekających guz. W praktyce testy 22C3 i SP263 oceniają ekspresję na komórkach nowotworowych, natomiast SP142 obejmuje ocenę zarówno komórek nowotworowych, jak również komórek immunologicznych naciekających guz. Wynikają stąd różne algorytmy oceny ekspresji i różne definicje wysokiej ekspresji PD-L1, w zależności od testu. W obowiązującym programie lekowym dla pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia NDRP wskazano zastosowanie testów 22C3 lub SP263 i wykazanie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w co najmniej 50%.

W przypadku części ze stosowanych testów wykazano ich równoważność, jednak w trakcie kwalifikacji do terapii każdym z zarejestrowanych inhibitorów PD-1/PD-L1 stosuje się zwalidowany test właściwy dla danego produktu leczniczego (NCCN 7.2021). Test SP142 (główny test stosowany w badaniach nad atezolizumabem) pozwala na ocenę ekspresji PD-L1 zarówno na komórkach guza, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guza, a testy 22C3 (właściwy dla pembrolizumabu) i SP263 (odpowiedni dla durwalumabu) wyłącznie na komórkach guza (NICE 2020). Testy te porównano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Porównanie dostępnych komercyjnie testów pozwalających na ocenę ekspresji PD-L1 u chorych na NDRP (NICE 2020).

Nazwa testu	Substancja czynna	Punkt odcięcia – wysoka (<i>high</i>) ekspresja PD-L1
SP142 (VENTANA)	atezolizumab	• ocena TC3 lub IC3 – ekspresja $\geq 50\%$ TC lub $\geq 10\%$ IC
22C3 (Dako)	pembrolizumab	• ocena TPS – ekspresja $\geq 50\%$ TC
SP263 (VENTANA)	durwalumab	• ocena TC – ekspresja $\geq 50\%$ TC
IC	ocena na komórkach immunologicznych naciekających guz (z ang. <i>immune cells</i>);	
TC	ocena na komórkach guza (z ang. <i>tumour cells</i>);	
TPS	ocena proporcji guza (z ang. <i>tumour proportion score</i>).	

W badaniu *IMpower110* wykazano, że wysoką ekspresją PD-L1 cechowało się 28,5% (152/534) chorych ocenianych testami SP142 i 22C3, 30,2% (165/546) chorych ocenianych testami SP142 i SP263 i 44,9% (238/530) chorych ocenianych testami 22C3 i SP263 (Herbst 2020). Należy podkreślić, że w przypadku atezolizumabu dostępne są wyniki zaplanowanych protokołem badania *IMpower110* analiz oceniających skuteczność kliniczną terapii w podgrupach chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 ocenianą za pomocą wszystkich trzech testów (EPAR 2021).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny zależy od formy niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku gruczolakoraka zmiany poprzedzające to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (AAH, z ang. *atypical alveolar hyperplasia*) i gruczolakorak *in situ* (AIS, z ang. *adenocarcinoma in situ*). Gruczolakorak ma kilka podtypów o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym) (*Jassem 2021a*).

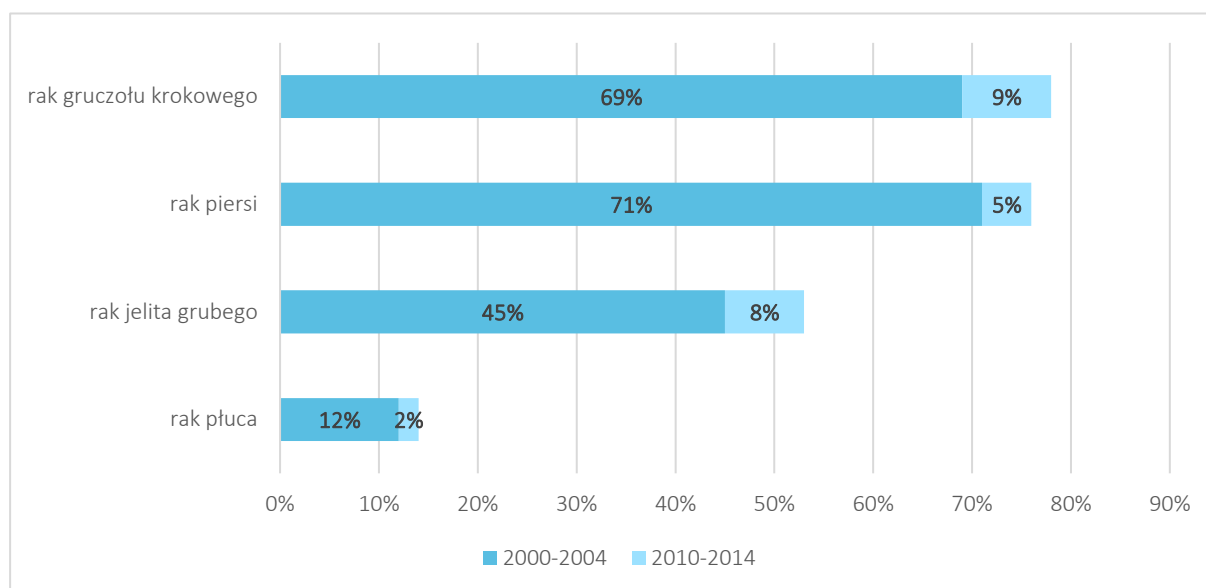
Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i względnie często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost udziału raków gruczołowych wśród pierwotnych nowotworów płuca (*Jassem 2021a*).

Płaskonabłonkowy rak płuca lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach, co odpowiada radiologicznemu obrazowi guza przywnękowego. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplastji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela. Rozwój naciekającego raka poprzedza dysplazja nabłonka oskrzela, a następnie rak śródnowotworowy (*carcinoma in situ*). Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza przypominająca ropień płuca (*Jassem 2021a*).

Trzeci z typów niedrobnokomórkowego raka płuca, rak wielkokomórkowy, lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku (*Jassem 2021a*).

Ogółem, **rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych** – przeżycie 5-letnie wynosi 14,4%, głównie z powodu rozpoznania w stadium zaawansowanym u większości chorych. Zgodnie z wynikami badania *CONCORD-3* 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 gruczołu krokowego – 78,1%, raka piersi – 76,5% i raka jelita grubego – 52,9%. Przy względnie wysokich wskaźnikach 5-letnich przeżyć u chorych na raka gruczołu krokowego, raka piersi i raka jelita grubego wartości te wzrosły na przestrzeni lat o odpowiednio 9%, 5% i 8%, podczas gdy wśród chorych na raka płuca wskaźnik ten wzrósł o zaledwie 2% (*PKPO 2021*).

Wykres 4. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce.



W niedrobnokomórkowym raku płuca najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium — stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do operacji. Ponadto w tej wyselekcjonowanej grupie 5 lat przeżywa jedynie około 40% chorych, na co w dużym stopniu składają się zgony z innych przyczyn (nowotwory wtórne, choroby układu sercowo-naczyniowego, POChP). Wyniki leczenia operacyjnego zależą od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, a u chorych w stopniu w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię około 30%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie nie przekraczają kilkunastu procent. Nieco lepsze wyniki uzyskuje się, stosując leczenie celowane i immunoterapię (Jassem 2021a).

2.6 Obraz kliniczny

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo (Krzakowski 2021). Nowotwór ten rzadko występuje w postaci pojedynczej zmiany obwodowej bez powiększenia węzłów chłonnych (Krzakowski 2007).

Objawy podmiotowe można podzielić na ogólne, związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu (naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwijających się przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (Tabela 9) (Krzakowski 2021, Jassem 2021a).

Tabela 9. Objawy raka płuca (Krzakowski 2021, Jassem 2021a).

Objawy ogólne	Objawy związane z szerzeniem się nowotworu
<ul style="list-style-type: none"> • ból stawów • ogólne osłabienie • ubytek masy ciała • podwyższenie ciepłoty ciała • zaburzenia czucia powierzchniowego • objawy zakrzepowego zapalenia żył • inne objawy zespołów paranowotworowych 	<ul style="list-style-type: none"> • kaszel (niepokojąca jest szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących; jest to najczęstszy objaw występujący u > 50% chorych) • duszność (występuje u 30-40% chorych) • krwioplucie (występuje u 15-30% chorych) • ból w klatce piersiowej (występuje u 25-35% chorych; miejscowy ból w klatce piersiowej występuje przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej;) • nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc (pierwszy objaw u 15-20% chorych) • chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego) • zaburzenia połykania • ból w barku i zespół Hornera (guz umiejscowiony w szczycie płuca) • zespół żyły głównej górnej (przy masywnym zajęciu śródpiersia) • zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu serca i osierdzia)

Dominującymi objawami ogólnoustrojowymi zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie (Jassem 2021a).

Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (Krzakowski 2021).

Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (Jassem 2021a).

W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca mogą występować także **zespoły paranowotworowe**, które mają związek z ektopowym wytwarzaniem hormonów peptydowych (np. hiponatremia lub zespół Cushinga) bądź powstają na tle mechanizmów immunologicznych (np. zespół Lamberta-Eatona) (*Krzakowski 2007*). Zespoły paranowotworowe, których wystąpienie związane jest z rakiem płuca zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (*Jassem 2021a*).

Rodzaj zaburzeń	Zespoły
endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zespół Cushinga • hiperkalcemia • nadmierne wydzielanie wazopresyny (SIADH) • zespół rakowiaka
nerwowo-mięśniowe	<ul style="list-style-type: none"> • neuropatie obwodowe • encefalopatie • zwyrodnienie kory mózdzku • zespół miasteniczny Lamberta-Eatona • zapalenie wielomięśniowe
skórne	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie brunatne • zapalenie skórno-mięśniowe • toczeń rumieniowaty układowy • twardzina układowa
kostne	<ul style="list-style-type: none"> • osteoartropatia przerostowa • palce pałeczkowate
naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych • niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza
hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość • rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC)

Objawy przedmiotowe uzależnione są od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenia regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (*Jassem 2021a*).

2.7 Epidemiologia

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq®. Poniżej zaprezentowano dostępne dane odnoszące się do populacji chorych na raka płuca oraz jeśli było to możliwe do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca na świecie oraz w Polsce.

Świat i Europa

Szacuje się, że w 2020 roku rak płuc zdiagnozowano u 2,2 miliona osób, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów (*IARC 2020*). Standaryzowane wskaźniki zapadalności i śmiertelności na raka płuca, według płci, na podstawie danych GLOBOCAN 2020 (*Sung 2021*) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg *GLOBOCAN 2020 (Sung 2021)*.

Wskaźnik epidemiologiczny	Mężczyźni	Kobiety
Zapadalność [liczba przypadków /100 tys.]	31,5	14,6
Umieralność [liczba zgonów /100 tys.]	25,9	11,2

Zapadalność na raka płuc i wskaźniki śmiertelności są najwyższe w krajach rozwiniętych, a zwłaszcza w Europie Środkowo-Wschodniej. Niższe wskaźniki obserwuje się w słabo rozwiniętych obszarach geograficznych, w tym w Ameryce Środkowej, Południowej i większości Afryki (*Duma 2019*). Podstawowe epidemiologiczne wskaźniki dotyczące raka płuca w poszczególnych regionach świata (zapadalność, umieralność i 5-letnią chorobowość) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (*IARC 2020*).

Region	Chorobowość 5-letnia	Umieralność	Zapadalność
Ameryka Północna	89,0	19,3	32,6
Europa	77,8	22,6	29,4
Oceania	50,8	16,1	24,0
Azja	32,7	19,3	22,9
Ameryka Łacińska i Karaiby	16,3	10,5	12,0
Afryka	3,7	5,6	6,2

Polska

Rak płuca ogółem

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (AWA Tagrisso 2021).

Aktualne dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zgodnie z przedstawionymi danymi, w 2018 r. odnotowano 21 226 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 695 zgonów z powodu tego rozpoznania.

Tabela 13. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2018 (KRN 2021).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
zachorowania									
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747	7 801
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798	13 425
łącznie	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545	21 226
zgony									
kobiety	7 635	7 475	7 349	6 647	6 434	6 255	6 161	7 825	8 076
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619
łącznie	23 822	23 436	23 531	22 628	22 261	22 493	22 338	23 324	23 695

W Polsce rak tchawicy, oskrzela i płuca (C33+C34) stanowił 16,1 % wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9,3 % – u kobiet oraz były przyczyną 28,2 % wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,6 % – u kobiet. Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce (KRN 2021).

Tabela 14. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2018 roku w podziale na płeć (KRN 2021).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
ogółem	55,26	39,48	61,68	42,73
mężczyźni	72,24	57,87	84,05	67,00
kobiety	39,34	25,99	40,73	25,66

Chorobowość 5- i 10-letnia raka płuca wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 (mężczyźni i kobiety, odpowiednio, 30 449 i 19 213 oraz 37 274 i 23 993) – wg oszacowań podanych w wytycznych praktyki klinicznej PTOK (Krzakowski 2021).

Zachorowalność prognozowana na raka płuca w Polsce według oszacowań Ministerstwa Zdrowia zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wyniesie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań w 2029 roku. Zgodnie z prognozami GLOBOCAN w 2040 roku w Polsce będzie 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu raka płuca (PKPO 2021). Również zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce systematycznie rośnie – w ciągu 5 lat (lata 2012-2017) przybyło ok. 10% nowych pacjentów, przy czym należy pamiętać, że są to wszyscy chorzy na raka płuca bez względu na stopień zaawansowania i typ nowotworu, a więc w większości leczeni za pomocą metod chirurgicznych, chemioterapii i radioterapii (PKPO 2021).

Tabela 15. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (PKPO 2021).

Rok	Liczba leczonych chorych
2017	63 229
2016	62 738
2015	61 800
2014	61 023
2013	59 267
2012	57 729

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów raportowanymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tagrisso, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u polskich chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (AWA Tagrisso 2021). Udział pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem płuca w oparciu zidentyfikowane na stronach AOTMiT analizy wpływu na budżet dla leków Alecensa, Keytruda oraz Opdivo, których autorzy wykonali obszerne i nie budzące zastrzeżeń Agencji wyszukiwanie danych literaturowych, jest niższy – 80-85% przypadków; średnio 85,2% (AOTMiT Alecensa 2018, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021).

Większość zachorowań na NDRP stanowią rozpoznania raka gruczołowego i płaskonabłonkowego, przy wzrastającej częstotliwości występowania tego pierwszego (Krzakowski 2021). Częstości rozpoznawania raka

niepłaskonabłonkowego i płaskonabłonkowego wynoszą odpowiednio 60% i 40% (*Innowo 2021*). Częstość rozpoznawania wielkokomórkowego szacuje się obecnie na 2% (zauważalny jest spadek udziału rozpoznań tego podtypu po wprowadzeniu diagnostyki IHC). Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca (*Krzakowski 2021*).

Zgodnie z danymi z 2018 r., w ramach programów lekowych B.6. i B.63. (dedykowanych chorym na NDRP) leczonych było łącznie 1618 pacjentów, tj. ok. 2,5% wszystkich leczonych chorych na raka płuca (*PKPO 2021*).

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym *Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca* pochodzące od Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2017-2020 wskazują na zwiększającą się liczbę leczonych w latach 2018-2019 i 2019-2020.

Tabela 16. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca” w latach 2017-2019 (*JGP NFZ 2021*).

Substancja czynna	2017	2018	2019	2020
afatynib	-	-	261 ^a	398
alektynib	-	-	57	138
atezolizumab	-	-	692	1019
erlotynib	236	265	268	216
gefitynib	165	188	185	117
kryzotynib	60	75	132	104
nintedanib	-	-	85 ^b	153
niwolumab	60	442	866	932
ozymertynib	17	108	162	199
pembrolizumab	-	228	627	976
pemetreksed	1155	-	-	-
wszystkie leki łącznie	1693	1306	3335	4252

a do lipca 2019 r. afatynib był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu”; w okresie od 1 stycznia 2019 r. do lipca 2019 r. leczenie afatynibem otrzymało 231 pacjentów; w roku 2017 i 2018 leczenie afatynibem w ramach tego programu lekowego otrzymywało odpowiednio 242 i 275 chorych;

b do lipca 2019 r. nintedanib był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu”; w okresie od 1 stycznia 2019 r. do lipca 2019 r. leczenie nintedanibem otrzymało 79 pacjentów; w roku 2017 i 2018 leczenie nintedanibem w ramach tego programu lekowego otrzymywało odpowiednio 0 i 79 chorych.

Dokładniejsze dane (unikalne numery PESEL) o liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w latach 2012–2017, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia pozyskanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AWA Alencensa 2018*) zaprezentowano poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 17. Liczba chorych z rakiem płuca (ICD-10 C34) zakwalifikowanych w latach 2012-2017 do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (AWA *Alecensa* 2018).

Rok	Liczba pacjentów (unikalne PESEL)
2017	1154
2016	1077
2015	1061
2014	967
2013	924
2012	379

Rozpowszechnienie cech molekularnych mających wpływ na wybór leczenia

Za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym uznaje się obecnie przede wszystkim mutacje w genie *EGFR*, rearanżacje genu *ALK* oraz mutacje w genie *ROS1*, przy czym mutacje w genach *KRAS* i *EGFR* oraz translokacje genów *ALK* i *ROS1* wykluczają się wzajemnie (*Dziadziuszko 2019, NCCN 7.2021*). W poniższej tabeli podsumowano odnalezione dane literaturowe dotyczące udziału poszczególnych cech molekularnych mających wpływ na wybór leczenia wśród chorych na NDRP.

Tabela 18. Rozpowszechnienie cech molekularnych mających wpływ na wybór leczenia.

Zmiana molekularna	Udział [%], (źródło)
obecność mutacji aktywujących	<ul style="list-style-type: none"> • 10-15% chorych rasy białej z rozpoznaniem raka gruczołowego (lub nowotworu płuca z przewagą typu gruczołowego) (<i>Dziadziuszko 2019</i>); • 6% chorych na NDRP o typie wielokomórkowym (<i>Dziadziuszko 2019</i>); • 3% chorych na NDRP o typie NOS (<i>Dziadziuszko 2019</i>);
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1-5% chorych na NDRP pierwotnie, przed leczeniem TKI <i>EGFR</i> (AWA <i>Tagrisso 2021, Dziadziuszko 2019</i>); • 50-80% chorych z progresująco początkowo skutecznej terapii TKI <i>EGFR</i> (AWA <i>Tagrisso 2021, Dziadziuszko 2019</i>);
obecność mutacji <i>T790M</i>	
rearanżacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 3-5% chorych rasy białej z rozpoznaniem raka gruczołowego (lub nowotworu płuca z przewagą typu gruczołowego) (<i>Dziadziuszko 2019</i>);
brak mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 83,83% (obliczenia własne; średnia ważona z badań <i>Mckay 2016 i Abernethy 2017</i>);
mutacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2% chorych na NDRP (<i>Dziadziuszko 2019</i>); • 1-4% chorych na NDRP (<i>ESMO 2020</i>);
mutacja <i>BRAF V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> • około 2% chorych na NDRP (<i>ESMO 2020</i>);
fuzja genu <i>NTRK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • około 0,2% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego (<i>ESMO 2020</i>);

Ekspresja PD-L1 wśród chorych na NDRP

W poniższej tabeli podsumowano odnalezione dane literaturowe dotyczące udziału poszczególnych zakresów ekspresji wśród chorych na NDRP.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 19. Udział chorych z poszczególnymi zakresami ekspresji PD-L1 wśród chorych na NDRP.

Źródło	Rodzaj stosowanego testu	Populacja	Udział [%]		
			≥ 50%	≥ 1%	< 1%
Dietel 2019	22C3 (ocena TPS)	wiek ≥ 18 r.ż., NDRP, stadium IIIB/IV, populacja światowa	22,38%* (530/2368)	52,03%* 1232/2368	47,97% (1136/2368)
		wiek ≥ 18 r.ż., NDRP, stadium IIIB/IV, populacja europejska	21,78%* (181/831)	51,50%* (428/831)	48,50%* (403/831)
		wiek ≥ 18 r.ż., rak płaskonabłonkowy, stadium IIIB/IV, populacja światowa	22,80%* (114/500)	57,20%* (286/500)	42,80%* (214/500)
		wiek ≥ 18 r.ż., rak niepłaskonabłonkowy, stadium IIIB/IV, populacja światowa	22,21%* (410/1846)	50,60%* (934/1846)	49,40%* (912/1846)
		wiek ≥ 18 r.ż., NDRP, stadium IIIB/IV, populacja światowa, brak mutacji EGFR i rearanżacji ALK	26,60%* (283/1064)	53,48%* (569/1064)	46,52%* (495/1064)
Langer 2016	22C3 (ocena TPS)	wiek ≥ 18 r.ż., rak niepłaskonabłonkowy, stadium IIIB/IV, populacja światowa, brak mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	30,08%* (37/123)	34,15%* (42/123)	35,77%* (44/123)
Griesinger 2021	ocena TPS	wiek ≥ 18 r.ż., rak niepłaskonabłonkowy, stadium IIIB/IV, populacja niemiecka	29,0%	33,4%	12,9%^
		wiek ≥ 18 r.ż., rak płaskonabłonkowy, stadium IIIB/IV, populacja niemiecka	26,2%	34,3%	13,7%^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ chorzy testowani, z TPS ≤ 1%; w publikacji zaprezentowano dane również dla chorych z nieznanym wynikiem oznaczenia TPS, ale dla których udokumentowano w inny sposób ekspresję PD-L1 (po 19,3% w każdej z grup) lub jej brak (odpowiednio 5,4% i 6,4% chorych na raka niepłaskonabłonkowego i raka płaskonabłonkowego).

Na podstawie powyższych danych szacuje się odsetek chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% na 21,78-29%, a wśród pacjentów z brakiem mutacji genu EGFR i rearanżacji ALK na 26,60%.

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Z punktu widzenia obciążenia ekonomicznego rak płuca odpowiada za 15% całkowitych kosztów leczenia nowotworów wśród państw Unii Europejskiej, co odpowiada 126 miliardom euro (*Bristol Myers Squibb 2015*). Literatura przedmiotu wskazuje na wzrost wydatków na leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stadium choroby – im dalsze stadium tym koszt leczenia jest wyższy (*Buja 2021*). Ocena kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo w związku z chorobowością na niedrobnokomórkowego raka płuca stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na fakt, iż instytucje gromadzące informacje nt. obciążenia chorobami przedstawiają dane dotyczące nowotworów oskrzeli i płuca ogółem. Jednakże można uznać, iż te wartości w dużej mierze odpowiadają

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

liczbom związanym z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, gdyż wśród nowotworów płuca NDRP ma największy udział.

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji „Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze” wartość nakładów na finansowanie przez NFZ głównych świadczeń opieki zdrowotnej sprawozdawanych w związku z rozpoznaniem raka płuca (kod ICD-10 C.34 z rozszerzeniami) systematycznie wzrasta – o 32% w roku 2017 w porównaniu do 2015 r. (*Śliwczyński 2019*) (patrz także tabela poniżej).

Tabela 20. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (*Śliwczyński 2019*).

	2012	2015	2017
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	20 400 000	28 064 000	29 742 000
Leczenie szpitalne	264 493 000	306 375 000	335 220 000
Rehabilitacja lecznicza	385 000	458 000	230 000
Świadczenia odrębnie kontraktowane	16 690 000	17 516 000	17 517 000
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuncze	392 000	287 000	259 000
Opieka paliatywna i hospicyjna	43 357 000	53 254 000	73 348 000
Ogółem	345 717 000	405 953 000	456 317 000

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono również analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca ogólnie, gdyż nie jest możliwe na podstawie zawartych tam danych oszacowanie liczby chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W roku 2020 w stosunku do roku 2019 zmniejszyła się liczba pacjentów hospitalizowanych, jak i liczba hospitalizacji, co przełożyło się na zmniejszenie całkowitego kosztu w związku z rozpoznaniem ICD-10: C34, co jak wydaje się związane z trwającą pandemią COVID-19. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 21. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2021).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2020	37 329	49 850	3 908,89	25 624	100 161 397,36
2019	46 587	62 712	3 885,77	30 247	118 232 195,83
2018	46 542	63 160	3 857,25	31 108	119 991 333
2017	46 590	63 910	2 910,56	31 548	91 822 346,88
2016	47 452	64 894	1 077,24	32 291	34 785 156,84
2015	46 149	62 118	1 266,92	30 734	38 937 519,28
2014	47 768	6 925	1 578,05	30 770	48 556 598,5

Dane NFZ dotyczące finansowania leczenia w ramach programu lekowego *Leczenie Niedrobnokomórkowego i Drobnokomórkowego Raka Płuca* w latach 2017-2019 wskazują na znaczący wzrost wydatków publicznych w analizowanym okresie (JGP NFZ 2021).

Tabela 22. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” w latach 2017-2019 (JGP NFZ 2021).

Nazwa programu lekowego	Kwota refundacji NFZ [zł]		
	2017	2018	2019
Leki w programie lekowym – Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca	28 750 889,83	64 380 514,92	212 510 421,01

Informacje dotyczące kosztów refundacji leków w programach lekowych znaleziono także w raporcie przygotowanym przez Uczelnię Łazarskiego *Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów*, które porównały wydatki na leki w poszczególnych typach nowotworów (Łazarski 2019).

Tabela 23. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (Łazarski 2019).

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów w programie (numery PESEL)	Wartość umowy z NFZ w 2018 r., [zł]	Wartość refundacji na lek, [zł]	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych wg leku, [zł]
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	B.4	3941	174 855 148	158 537 832	40 146
Leczenie NDRP	B.6	1308	63 146 312	46 122 248	35 262
Leczenie raka piersi	B.10	4955	143 686 885	134 971 840	46 398

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów w programie (numery PESEL)	Wartość umowy z NFZ w 2018 r., [zł]	Wartość refundacji na lek, [zł]	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych wg leku, [zł]
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	B.56	2175	83 236 587	73 666 989	33 870
Leczenie raka pęcherza moczowego^^	-	70 000	-	106 091 964	1 516
Leczenie raka pęcherza moczowego^^^	-	230	-	6 016 267	26 158

^^ na podstawie rzeczywistych kosztów refundacji leków z katalogu chemioterapii;

^^^ na podstawie aktualnego kosztu refundacji leku stosowanego w raku płuca, wskazanego również do leczenia pęcherza moczowego.

Koszty pośrednie

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu płuc i oskrzeli w 2020 roku wydano 13 128 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 338 977. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	338 977	13 128
2019	383 290	14 910
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	438 578	16 714
2014	448 075	16 888

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 591 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 178 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	591	396	176	19	178	123	48	7
2019	584	407	166	11	169	102	65	2
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	94	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 996 pierwszorazowych i 1383 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 26. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
	ogółem							
2020	996	669	227	100	1383	1048	271	64
2019	1161	832	228	101	1350	1012	257	81
2018	1203	871	247	85	1624	1233	316	75
2017	1319	903	338	78	1962	1459	421	82
2016	1485	1017	364	104	2076	1535	450	91
2015	1576	1067	402	107	2190	1619	478	93
2014	1548	1054	416	78	2207	1632	488	87

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	315	208	65	42	548	396	107	45
2019	430	295	84	51	692	498	130	64
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1128	836	220	72
całkowita niezdolność do pracy								
2020	624	419	148	57	629	491	119	19
2019	675	497	128	50	471	374	81	16
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
częściowa niezdolność do pracy								
2020	57	42	14	1	206	161	45	-
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

Chorzy z rozpoznaniem raka płuc mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C34 przyznano 13 osobom, w tym 6 kobietom i 7 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 5 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 27. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2021).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	13	7	6	-

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (*Trindade 2019*).

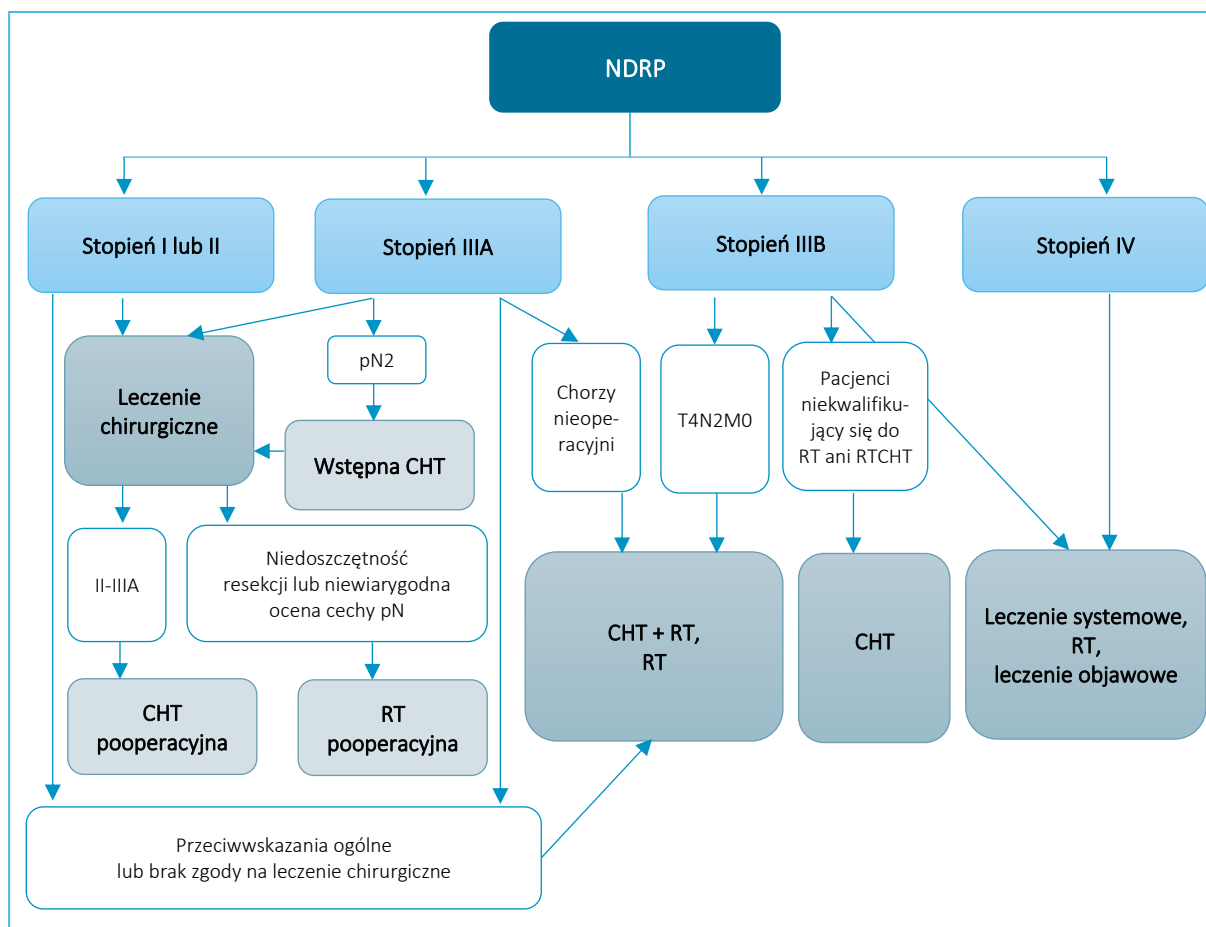
Pacjenci chorujący na niedrobnokomórkowego raka płuca muszą zmierzać się z częstymi problemami dnia codziennego. Istotne znaczenie ma aspekt dolegliwości fizycznych pojawiających się w przebiegu NDRP. W przypadku nowotworów zaawansowanych, jakość życia pacjentów ulega obniżeniu głównie ze względu na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

2.10 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi leczenia raka płuca, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (Krzakowski 2021), leczenie chorych na NDRP powinno zostać zaplanowane przez zespół wielospecjalistyczny, obejmujący specjalistów z dziedziny torakochirurgii i radioterapii, onkologa klinicznego, pneumonologa, radiodiagnostę i patomorfologa. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach zapewniających pełną dostępność do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego, radioterapii i leczenia systemowego, a także posiadających odpowiednie doświadczenie w stosowaniu leczenia skojarzonego.

Ogólne zasady doboru terapii, odpowiednio do stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego oraz wydolności narządowej pacjenta wg wytycznych PTOK przedstawiono na wykresie.

Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (Krzakowski 2021).



U chorych w stopniu I-II oraz potencjalnie operacyjnych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego. U chorych w stopniu IIIA z cechą N2 tę metodę leczenia można rozważać u wybranych chorych, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych. Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważać zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK, w dawce 60–66 Gy – jednak leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT. Metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-kръżeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. Uzupełniająca RT jest wskazana w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym, nie jest natomiast zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu ani w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W uzupełniającej RT stosuje się dawki 60–66 Gy. Korzyści z zastosowania uzupełniającej CHT dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT). Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych. Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie) (Krzakowski 2021).

U chorych nieoperacyjnych w stopniu IIA oraz chorych w stopniu IIIB leczeniem z wyboru jest RT lub RCHT (pierwotne leczenie chirurgiczne, według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA, można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji).

Skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RT, a równoczesna RCHT ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka powikłań (głównie ostrego zapalenia przełyku). Radiochemioterapię (szczególnie równoczesną) można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowo-

tworu i odpowiednią wydolnością oddechową. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT poprzedzających RT. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT. W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT. Nie jest natomiast zalecane stosowanie CHT przed lub po równoczesnej RCHT, tj. jako leczenia indukującego lub konsolidującego. W leczeniu konsolidującym wykazano natomiast skuteczność immunoterapii durwalumabem (przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1)¹. W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem; zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT. W przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCHT zastosowanie znajdują paliatywna RT lub CHT (Krzakowski 2021).

U chorych na NDRP w stadium IV leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego (Krzakowski 2021).

Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu EGFR, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów ALK i ROS1. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — wykonywane w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii — może być przeprowadzone przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być poprzedzone oceną stanu genów EGFR, ALK i ROS1) (Krzakowski 2021).

¹ W cytowanych wytycznych (Krzakowski 2021) leczenie konsolidujące durwalumabem opisano jako zarejestrowane lecz nierefundowane w Polsce; obecnie durwalumab we wspomnianym wskazaniu jest już refundowany (por. rozdz2.10.2).

Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można wykonać badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności tej mutacji w krążącym DNA (cfDNA, z ang. *circulating free DNA*; biopsja płynna), a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku — wykonanie ponownej biopsji wycinkowej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego (Krzakowski 2021).

Pierwsza linia leczenia systemowego

Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doбором chorych oraz w metaanalizach. W zaawansowanym NDRP stosuje się CHT zawierającą cisplatinę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatinę wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu) (Krzakowski 2021).

Paliatywną chemioterapię u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:

- bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO);
- należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego;
- odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego;

- możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1 (Krzakowski 2021).

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwiotłucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Krzakowski 2021).

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi i/lub zmianami cytochemicznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapia. Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia: jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* (I, A); jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK* [I, A]; inhibitora kinazy tyrozynowej ROS1 u chorych z rearanżacją genu *ROS1* [II, A]; pembrolizumabu u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A]; pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapii (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) u chorych z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A] (Krzakowski 2021). U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, a także z objawowymi przerzutami w kościach lub OUN można zastosować paliatywną RT (Krzakowski 2021).

Druga linia leczenia systemowego

U wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia chemioterapii – docetakselu lub pemetreksedu. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. Możliwe jest również zastosowanie immunoterapii. Postępowanie w II linii leczenia cho-

rych zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie: inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii; ozymertynybu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji; inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*; immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab); radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego [I, A]. W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) [III, B]. U chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej dobry efekt przynosi paliatywna RT, którą można stosować w różnych schematach (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 12 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym). Wskazaniem do paliatywnej RT są również objawowe przerzuty w OUN lub kościach. W wybranych przypadkach objawów towarzyszących obturacji dróg oddechowych spowodowanej wewnątrzoskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym postępowaniem paliatywnym może być brachyterapia śródoskrzelowa, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie protezy wewnątrzoskrzelowej (stent), którą można wykorzystać również w przypadku ucisku oskrzela z zewnątrz. U chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej dobry efekt paliatywny daje pleurodeza (zwłaszcza przy użyciu talku). W przypadku przerzutów do kości wskazane jest zastosowanie leczenia antyosteolitycznego (kwas zoledronowy, denosumab), a u chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej – pleurodezy (Krzakowski 2021).

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, po przeprowadzeniu szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK (Krzakowski 2021).

2.10.1 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej dotyczące I linii leczenia celowanego/systemowego chorych na NDRP w IV stadium zaawansowania. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń uwzględniono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat tj. począwszy od roku 2016 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez następujące towarzystwa/ organizacje:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2021;
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 7.2021;
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) – 2020, 2021;
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – 2021;
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) – 2020;
 - *Italian Association of Medical Oncology* (AIOM) – 2019;
 - *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) – 2018;
 - *The International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) – 2016.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.11.2021 r.

2.10.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.10.1.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej opublikowanymi w 2021 r. leczenie chorych na NDRP w stadium IV ma charakter paliatywny.

Poniżej omówiono zalecenia dotyczące zasad rozpoczynania i prowadzenia leczenia ukierunkowanego molekularnie, immunoterapii i immunochemioterapii (*Krzakowski 2021*).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia:

- jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* (I, A);
- jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK* [I, A];
- inhibitora kinazy tyrozynowej ROS1 u chorych z rearanżacją genu *ROS1* [II, A];
- pembrolizumabu u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A];

- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapii (schematy dwulekowe z cisplatiną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) u chorych z ekspresją PD-L1 < 50%, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A] (Krzakowski 2021).

Ponadto w wytycznych wskazano, że spośród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w leczeniu pierwszej linii mają:

- atezolizumab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT;
- niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT;
- cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii (Krzakowski 2021).

W odniesieniu do **atezolizumabu w monoterapii** przytoczono pierwsze wyniki badania *IMpower-110*, które wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem monoterapii atezolizumabem u chorych na NDRP z ekspresją PD-1 co najmniej 1% w porównaniu z CHT (odpowiednio — 20 i 13 miesięcy) (Krzakowski 2021).

Jak wynika z treści wytycznych, w przypadku chorych bez mutacji kierujących i/lub z niską ekspresją PD-L1/niezależnie od ekspresji PD-L1, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W zaawansowanym NDRP stosuje się CHT zawierającą cisplatinę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu) (Krzakowski 2021).

2.10.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.1.2.1 National Comprehensive Cancer Network

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* opublikowane w roku 2021 (wersja 7.2021) wskazują, że punktem wyjściowym przy wyborze terapii u chorych na NDRP w IV stadium zaawansowania jest ocena obecności zmian molekularnych (mutacji genu *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, mutacji skaczących *METex14*, *RET*) oraz zmian immunochemicznych (ekspresji PD-L1) (kategoria 1) (*NCCN 7.2021*).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS:

- opcje preferowane: **atezolizumab w monoterapii** [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1];
- opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];
- przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] (*NCCN 7.2021*).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na raka płaskonabłonkowego:

- opcje preferowane: **atezolizumab w monoterapii** [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1];
- opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1];
- przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] (*NCCN 7.2021*).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 1 i \leq 49% i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub NOS:

- opcje preferowane: pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];
- opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];
- przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 2B] (*NCCN 7.2021*).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i $\leq 49\%$ i stanem sprawności 0-2, bez mutacji aktywujących, przy braku przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 na raka płaskonabłonkowego:

- opcje preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) [kategoria 1];
- opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1];
- przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 2B] (NCCN 7.2021).

Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ bez mutacji aktywujących:

- w przypadku chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2 – stosowanie leczenia systemowego (patrz tabela niżej);
- w przypadku chorych na płaskonabłonkowego z PS 0-2 – stosowanie leczenia systemowego (patrz tabela niżej);
- w przypadku chorych z PS 3-4 – najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) (NCCN 7.2021).

Zasady prowadzenia leczenia systemowego opisano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zasady prowadzenia leczenia systemowego I linii u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ bez mutacji aktywujących (NCCN 7.2021).

Grupa chorych	Rekomendowane terapie
chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego, NOS, z PS 0-1 i brakiem przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed [kategoria 1], pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed [kategoria 1]; • opcje alternatywne: atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab [kategoria 1], atezolizumab/karboplatyna/ paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A], niwolumab/ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab/ipilimumab/pemetreksed/(karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];
chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego, NOS, z PS 0-1, z przeciwwskazaniami do inhibitorów PD-1/PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: bewacyzumab/karboplatyna/paklitaksel [kategoria 1], bewacyzumab/karboplatyna/pemetreksed [kategoria 2A], bewacyzumab/cisplatyna/pemetreksed [kategoria 2A], karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 1], karboplatyna/docetaksel [kategoria 1], karboplatyna/etopozyd [kategoria 1], karboplatyna/gemcytabina [kategoria 1], karboplatyna/paklitaksel [kategoria 1], karboplatyna/pemetreksed [kategoria 1], cisplatyna/docetaksel [kategoria 1], cisplatyna/etopozyd [kategoria 1], cisplatyna/gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna/paklitaksel [kategoria 1], cisplatyna/pemetreksed [kategoria 1], gemcytabina/docetaksel [kategoria 1], gemcytabina/winorelbina [kategoria 1];
chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego, NOS, z PS 2	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: karboplatyna/pemetreksed [kategoria 1]; • opcje alternatywne: karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A], karboplatyna/docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna/etopozyd [kategoria 2A], karboplatyna/gemcytabina [kategoria 2A], karboplatyna/paklitaksel [kategoria 2A];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa chorych	Rekomendowane terapie
	<ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina [kategoria 2A], gemcytabina/docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina/winorelbina [kategoria 2A], paklitaksel [kategoria 2A], pemetreksed [kategoria 2A];
chorzy na raka płaskonabłonkowego z PS 0-1 brakiem przeciwskaźni do inhibitorów PD-1/PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel [kategoria 1], pembrolizumab/karboplatyna/ paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 1]; opcje alternatywne: niwolumab/ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab/ipilimumab/paklitaksel/karboplatyna [kategoria 1];
chorzy na raka płaskonabłonkowego z PS 0-1 z przeciwskażeniami do inhibitorów PD-1/PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 1], karboplatyna/docetaksel [kategoria 1], karboplatyna/gemcytabina [kategoria 1], karboplatyna/paklitaksel [kategoria 1], cisplatyna/docetaksel [kategoria 1], cisplatyna/etopozyd [kategoria 1], cisplatyna/gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna/paklitaksel [kategoria 1], gemcytabina [kategoria 1], gemcytabina/docetaksel [kategoria 1], gemcytabina/winorelbina [kategoria 1];
chorzy na raka płaskonabłonkowego z PS2	<ul style="list-style-type: none"> preferowane: karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A], karboplatyna/gemcytabina [kategoria 2A], karboplatyna/paklitaksel [kategoria 2A]; opcje alternatywne: karboplatyna/docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna/etopozyd [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina/docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina/winorelbina [kategoria 2A], paklitaksel [kategoria 2A];

Pozostałe terapie rekomendowane przez ekspertów NCCN w I linii leczenia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg NCCN (NCCN 7.2021).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i> (np. delecja eksonu 19 lub <i>L858R</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linią leczenia systemowego – preferowane: ozymetrynib [kategoria 1]; opcje alternatywne: erlotynib [kategoria 1], afatynib [kategoria 1], gefitynib [kategoria 1], dakomitynib [kategoria 1], erlotynib + ramucirumab [kategoria 2A], erlotynib + bewacyzumab [kategoria 2A]; wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie ozymertynib [opcja preferowana] lub erlotynib lub afatynib lub gefitynib lub dakomitynib lub erlotynib + ramucirumab lub erlotynib + bewacyzumab [kategoria 2A];
insercja eksonu 20 genu <i>EGFR</i> lub mutacja <i>KRAS G12C</i>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie systemowe prowadzone na zasadach ogólnych (patrz tabela wyżej);
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linią leczenia systemowego – preferowane: alektynib [kategoria 1] lub brygatynib [kategoria 1] lub lorlatynib [kategoria 1]; opcje alternatywne: cerytynib [kategoria 1]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kryzotynib [kategoria 1]; wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie alektynib [preferowane] lub brygatynib [preferowane] lub lorlatynib [preferowane] lub cerytynib [preferowane] lub kryzotynib [kategoria 2A];
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linią leczenia systemowego – preferowane: entrektynib [kategoria 2A] lub kryzotynib [kategoria 2A]; opcje alternatywne: cerytynib [kategoria 2A]; wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie kryzotynib [preferowane] lub entrektynib [preferowane] lub cerytynib [kategoria 2A];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja <i>BRAF V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linię leczenia systemowego – preferowane: dabrafenib + trametynib [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: wemurafenib [kategoria 2A] lub opcje terapeutyczne dostępne także dla chorych z insercją eksonu 20 genu <i>EGFR</i> lub leczenie systemowe prowadzone na zasadach ogólnych (patrz tabela wyżej); wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie dabrafenib + trametynib [kategoria 2A];
fuzja genu <i>NTRK 1/2/3</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linię leczenia systemowego – preferowane: lorotrektytib [kategoria 2A] lub entrektytib [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: leczenie systemowe prowadzone na zasadach ogólnych (patrz tabela wyżej); wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie lorotrektytib [kategoria 2A] lub entrektytib [kategoria 2A];
mutacja skacząca w eksonie 14 genu <i>MET</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linię leczenia systemowego – preferowane: kapmatynib [kategoria 2A] lub tepotynib [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kryzotynib [kategoria 2A] lub leczenie systemowe prowadzone na zasadach ogólnych (patrz tabela wyżej); wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie kapmatynib [preferowane] lub tepotynib [preferowane] lub kryzotynib [2A];
rearanżacja genu <i>RET</i>	<ul style="list-style-type: none"> wykryta przez I linię leczenia systemowego – preferowane: salperkatynib [kategoria 2A] lub pralsetynib [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kabozatynib [kategoria 2A] lub wandetanib [kategoria 2B] lub leczenie systemowe prowadzone na zasadach ogólnych (patrz tabela wyżej); wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie salperkatynib [preferowane] lub pralsetynib [preferowane] lub kabozatynib [kategoria 2A] lub wandetanib [kategoria 2B].

2.10.1.2.2 American Society of Clinical Oncology

W 2020 r. eksperci *American Society of Clinical Oncology* i *Ontario Health* opublikowali wytyczne dotyczące leczenia chorych na NDRP w stadium IV bez mutacji kierujących, z określoną ekspresją PD-L1 (*ASCO/OH 2020*).

Rekomenduje się stosowanie:

- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i stanem sprawności 0-1: pembrolizumab w monoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab przy braku przeciwskażeń do terapii bewacyzumabem (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 0% lub 1-49% i stanem sprawności 0-1: skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed u pacjentów, u których można zastosować chemioterapię i pembrolizumab (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana) lub chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapię dwulekową niepartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii i z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) lub pembrolizumab w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z/bez pembrolizumabu (jakość dowodu: niska, siła rekomendacji: słaba);
- u chorych na raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 \geq 50% i stanem sprawności 0-1: pembrolizumab w monoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana);
- u chorych na raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 0% lub 1-49% i stanem sprawności 0-1: skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapię dwulekową niepartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii i z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) lub pembrolizumab w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z/bez pembrolizumabu (jakość dowodu: niska, siła rekomendacji: słaba) (ASCO/OH 2020).

Z kolei wytyczne przygotowane przez *American Society of Clinical Oncology* opublikowane w 2021 roku odnosiły się do leczenia celowanego NDRP w stadium IV, u chorych z mutacjami kierującymi (z ang. *driver mutations*) tj. mutacjami genów EGFR, ALK, BRAFV600e, „mutacją skaczącą” (z ang. *skipping mutation*) w eksonie 14 genu MET czy fuzji genu ROS-1, RET lub NTRK. Zalecenia te podsumowano w tabeli

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

poniżej. Wszystkie rekomendacje odnoszą się do chorych ze stanem sprawności 0-2, chyba że zaznaczono inaczej.

Tabela 30. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg ASCO (ASCO 2021).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z mutacjami (L858R/ delecje w eksonie 19 / T790M ozymertynib w monoterapii w (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna); w przypadku braku dostępu do ozymertynibu można rozważyć gefitynib z chemioterapią lub dacomitynib (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: umiarkowana); inne opcje w tym wskazaniu to afatynib lub erlotynib/bewacyzumab lub erlotynib/ramucyrumab lub gefitynib lub erlotynib lub ikotynib (jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: umiarkowana); w przypadku chorych ze stanem sprawności 3 proponuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR (typ: konsensus nieformalny, jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba); w przypadku pacjentów z mutacją EGFR inną niż insercja eksonu 20, T790M, L858R lub delecja eksonu 19 można stosować afatynib w monoterapii (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana) lub ozymertynib (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) lub można oferować terapie opisane w wytycznych ASCO/OH dotyczących mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana); u chorych z jakąkolwiek mutacją aktywującą EGFR (w tym mutacjami insercyjnymi eksonu 20), niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 nie należy stosować immunoterapii jednoskładnikowej (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana); wśród pacjentów z mutacjami insercyjnymi eksonu 20 EGFR powodującymi oporność na TKI EGFR pierwszej i drugiej generacji należy stosować chemioterapię podwójną z lub bez bewacyzumabu lub standardowe leczenie w zawarte w wytycznych ASCO/OH dotyczących mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana);
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie alektynibu lub brygatynibu (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); jeżeli te terapie są niedostępne należy zastosować cerytynib lub kryzotynib (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna)
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> można zastosować kryzotynib lub entrektynib (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana) lub standard leczenia na podstawie wytycznych ASCO/OH dotyczących mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba)
mutacja <i>BRAF V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> można zaproponować dabrafenib/trametynib (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana) lub standard leczenia na podstawie wytycznych ASCO/OH dotyczących mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana)
mutacja skacząca w eksonie 14 genu <i>MET</i>	<ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się terapię z użyciem kapmatynibu lub tepotynibu lub można zaproponować standardowe leczenie w oparciu o wytyczne ASCO/OH dotyczące mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana)
mutacja genu <i>RET</i>	<ul style="list-style-type: none"> można zaproponować leczenie selperkatynibem lub standardowe leczenie w oparciu o wytyczne ASCO/OH dotyczące mutacji towarzyszących (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana) lub można zaproponować pralsetynib (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba)
mutacja genu <i>NTRK</i>	<ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się entrektynib lub larotrektynib lub standardowe leczenie na podstawie wytycznych ASCO/OH (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

2.10.1.2.3 National Institute for Health and Care Excellence

Zgodnie z algorytmem postępowania zaaprobowanym przez *National Institute for Health and Care Excellence* w 2021 r. (stan na 8 września 2021 r.) zaleca się:

- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w stadium zaawansowania IIIB lub IV:
 - **atezolizumab w monoterapii** – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz, nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, firma zapewni dostęp do atezolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*);
 - pembrolizumab – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz, nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*);
 - pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*);
 - nie jest zalecane stosowanie skojarzenia niwolumab + ipilimumab – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP;
- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, w stadium zaawansowania IIIB lub IV:
 - pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*);

- atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: ekspresja PDL-1 0-49%, jeśli wcześniej nie stosowano leczenia systemowego choroby przerzutowej i po niepowodzeniu leczenia celowanego na EGFR/ALK, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do atezolizumabu i bewacyzumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*);
- pemetreksed + cisplatyna – u chorych miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego;
- nie jest zalecane stosowanie skojarzenia niwolumab + ipilimumab + CHT dwulekowa oparta na pochodnych platyny – u chorych na przerzutowego NDRP, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP (*NICE 2021*).

Terapie zalecane w ramach I linii leczenia chorych na NDRP, u których wyryto mutacje genetyczne/rearanżacje podsumowano poniżej.

Tabela 31. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg *NICE Pathways (NICE 2021)*.

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • dakomitynib – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • afatynib – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w przypadku gdy: chory nie otrzymywał wcześniej terapii EGFR TKI i firma zapewni dostęp do leku ze zniżką w ramach <i>patient access scheme</i>; • erlotynib – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku ze zniżką w ramach <i>patient access scheme</i>; • gefitynib – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku po stałej cenie w ramach <i>patient access scheme</i>; • nie wydano rekomendacji dla stosowania skojarzenia ramucirumab + erlotynib;
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brygatynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP u chorych wcześniej nieleczonych ALK TKI w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • alektynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • cerytynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku ze zniżką w ramach <i>patient access scheme</i>; • kryzotynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku ze zniżką w ramach <i>patient access scheme</i>;
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • entrektynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami ROS1 w przypadku gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • kryzotynib – w leczeniu zaawansowanego NDRP w przypadku gdy zostaną spełnione warunki w <i>managed access agreement</i>;

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

2.10.1.2.4 European Society of Medical Oncology

W 2020 r. opublikowano aktualizację wytycznych *European Society of Medical Oncology* dotyczących terapii zaawansowanego/przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (*ESMO 2020*). Wytyczne odnoszą się do chorych z PS 0-2, chyba że wskazano inaczej.

W I linii leczenia rekomenduje się stosowanie:

- u chorych na NDRP, których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem przeciwwskazań do immunoterapii: pembrolizumab jako standard leczenia [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 5]; **atezolizumab w monoterapii** został wskazany jako obiecująca opcja terapeutyczna wśród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, z uwagi na brak rejestracji na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych [I, A];
- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i z brakiem przeciwwskazań do immunoterapii: pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 4]; atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [I, A]; atezolizumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumab + pemetreksed [I, B, ESMO-MCBS v1.1: 3; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych]; atezolizumab + karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 3]; bewacyzumab + paklitaksel/karboplatyna w przypadku braku dostępu do inhibitorów PD-L1 u chorych z PS 0-1 [I, A];
- u chorych na raka płaskonabłonkowego, których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i z brakiem przeciwwskazań do immunoterapii: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel w kompleksach z albuminą [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 4]; atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [I, B; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych];
- u chorych na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 i z brakiem przeciwwskazań do immunoterapii: niwolumab + ipilimumab [I, A – chorzy z potwierdzoną ekspresją PD-L1; II, A – chorzy z brakiem ekspresji PD-L1; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych], niwolumab + ipilimumab + CHT [I, A];

- u chorych na NDRP bez zmian molekularnych i z przeciwwskazaniami do immunoterapii, z PS 0-2 i bez poważnych chorób współistniejących: CHT dwulekowa oparta na pochodnych platyny [I, A]; niwolumab + ipilimumab [I, A; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych];
- u chorych na NDRP bez zmian molekularnych i z przeciwwskazaniami do immunoterapii, z wysokim ryzykiem neurotoksyczności, wykazaną nadwrażliwością na paklitaksel lub przeciwwskazaniami o stosowania paklitakselu: karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą [I, B] (ESMO 2020).

Rekomendowane leczenie chorych z potwierdzoną obecnością zmian molekularnych opisano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg ESMO (ESMO 2020).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib jako opcja preferowana [I, A; MCBS v1.1: 4]; • EGFR TKI w tym erlotynib, gefitynib, afatynib [I, A] lub dakomitynib [I, B, ESMO-MCBS v1.1: 3], żaden nie został wskazany jako opcja preferowana [IV, C]; do leczenia TKI EGFR można kwalifikować wszystkich chorych niezależnie od PS, płci, ekspozycji na dym tytoniowy, typu histologicznego i linii leczenia; • erlotynib/bewacyzumab [II, B; ESMO-MCBS v1.1: 3]; • ramucirumab + erlotynib [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 3]; • gefitynib + pemetreksed + karboplatyna [I, B; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych];
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ALK TKI w tym kryzotynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4], cerytynib [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4], alektynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] lub brygatynib [I, A]; • u chorych ze zmianami w OUN zaleca się ALK TKIs w tym alektynib [III, A], brygatynib [III, B] lub cerytynib [IV, B];
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kryzotynib w monoterapii t [III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3];
mutacja <i>BRAF V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BRAF/MEK tj. dabrafenib/trametynib [III, A; ESMO-MCBS v1.1: 2];
mutacja skacząca w eksonie 14 genu <i>MET</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kryzotynib [III, B]; • kapmatynib i tepotynib [III, B];
mutacja genu <i>RET</i>	<ul style="list-style-type: none"> • selperkatynib lub pralsetynib na podstawie wstępnych wyników badań [III, B];
mutacja genu <i>NTRK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • larotrektynib [III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3]; • entrektynib [III, B; ESMO-MCBS v1.1: 3].

2.10.1.2.5 Italian Association of Medical Oncology

Zgodnie z wytycznymi *Italian Association of Medical Oncology* na rok 2019 r. w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP u pacjentów, u których nie stwierdza się zmian molekularnych (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) można zastosować:

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

- u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50%: pembrolizumab [jakość dowodów wg GRADE umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem];
- u chorych z ekspresją PD-L1 $<$ 50%: CHT opartą na pochodnych platyny \pm bewacyzumab u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (AIOM 2019).

Rekomendacje dotyczące leczenia I linii u chorych z potwierdzoną obecnością zmian molekularnych opisano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg AIOM (AIOM 2019).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
Najczęstsze, klasyczne mutacja genu <i>EGFR</i> (del eksonu 19, <i>L858R</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • opcją z wyboru jest ozymertynib, zamiast EGFR TKIs I generacji (gefitynib, erlotynib) [jakość dowodów wg GRADE niska; silna rekomendacja za stosowaniem]; • EGFR TKIs I generacji (gefitynib, erlotynib, afatynib) są opcją z wyboru zamiast CHT [jakość dowodów wg GRADE bardzo niska; silna rekomendacja za stosowaniem];
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • opcją z wyboru jest alektynib zamiast kryzotynibu [jakość dowodów wg GRADE umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]; • stosowanie kryzotynibu lub cerytynibu jest opcją z wyboru zamiast CHT [jakość dowodów wg GRADE bardzo umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem];
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • opcją z wyboru jest kryzotynib [jakość dowodów wg GRADE bardzo niska; silna rekomendacja za stosowaniem];

2.10.1.2.6 Spanish Society of Medical Oncology

Opracowane w 2018 r. wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* dotyczące leczenia chorych na NDRP wskazują, że w przypadku pacjentów w IV stadium zaawansowania, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z możliwością leczenia celowanego w ramach I linii leczenia zalecane są:

- u chorych na raka płaskonabłonkowego lub raka niepłaskonabłonkowego, z ekspresją PD-L1 \geq 50% i PS 0-1: pembrolizumab [I, A] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT);
- u chorych na raka płaskonabłonkowego, z ekspresją PD-L1 $<$ 50% i PS 0-1: CHT oparta na pochodnych platyny [I, A]; pembrolizumab + pochodna platyny + taksan [I, A]; atezolizumab + pochodna platyny + taksan [I, A];
- na raka niepłaskonabłonkowego, z ekspresją PD-L1 $<$ 50% i PS 0-1: pemetreksed + pochodna platyny [II, A]; bewacyzumab + CBCDA + taksol [I, A]; atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + CBCDA [I, A] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT); pembrolizumab + pemetreksed + pochodna platyny [I, A]; atezolizumab + pemetreksed + pochodna platyny [I, B] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT);

- na NDRP, z PS 2: CHT jednoskładnikową [I, B]; CHT opartą na karboplatynie [II, A];
- na NDRP, z PS 3-4: BSC [II, B] (*SEOM 2018*).

Leczenie zalecane u chorych z potwierdzoną obecnością zmian molekularnych opisano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg SEOM (*SEOM 2018*).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib [I, A]; • erlotynib [I, A] ± bewacyzumab [I, B], gefitynib [I, A], afatynib [I, A] lub dakomitynib [I, A];
mutacja genu <i>ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> • alektynib [I, A] lub brygatynib [I, B] lub cerytynib [I, A] lub kryzotynib [I, A];
rearanżacja genu <i>ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kryzotynib [III, A];
mutacja <i>BRAF V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib/trametynib [II, A].

2.10.1.2.7 The International Association for the Study of Lung Cancer

W 2016 r. eksperci *The International Association for the Study of Lung Cancer* opublikowali dokument odnoszący się do postępowania u chorych na NDRP z potwierdzoną obecnością mutacji genu *EGFR*. Zalecenia te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg IASLC (*IASLC 2016*).

Wykryta zmiana molekularna	I linia leczenia
mutacja genu <i>EGFR</i>	<ul style="list-style-type: none"> • którykolwiek z zatwierdzonych EGFR TKIs (gefitynib, erlotynib, afatynib); • w przypadku chorych, u których mutację EGFR wykryto w trakcie leczenia CHT należy rozważyć zmianę terapii na EGFR TKIs.

2.10.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W odniesieniu do I linii leczenia chorych na NDRP odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na konieczność indywidualizacji postępowania, dla której punktem wyjściowym jest diagnostyka cytochemiczna (poziom ekspresji PD-L1) i molekularna/genetyczna (mutacje *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*, *NTRK1/2/3*, *MET* w eksonie 14, *RET*). W przypadku chorych stanowiących populację docelową w ramach przygotowanych analiz tj. pacjentów bez stwierdzonych mutacji genów *EGFR* i *ALK/ROS1* zaleca się prowadzenie terapii w oparciu wyniki oznaczeń immunochemicznych ekspresji PD-L1, uwzględniając typ histologiczny nowotworu.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Terapie zalecane u chorych, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z ekspresją PD-L1 \geq 50%

W grupie chorych z wysoką (*high*) ekspresją PD-L1, powszechnie przyjmowaną jako \geq 50%, rekomenduje się stosowanie jako standardu postępowania:

- atezolizumabu w monoterapii – wszystkim chorym na NDRP (*ESMO 2020*) lub chorym na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub na raka płaskonabłonkowego z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*) lub chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*NICE 2021*);
- pembrolizumabu w monoterapii – wszystkim chorym na NDRP (*Krzakowski 2021, ESMO 2020, AIOM 2019*) lub chorym na raka niepłaskonabłonkowego lub raka niepłaskonabłonkowego z PS 0-1 (*ASCO/OH 2020, SEOM 2018*) lub chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*NICE 2021*) lub chorym na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub na raka płaskonabłonkowego z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*);
- skojarzenia pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) – chorym na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*) lub chorym na raka niepłaskonabłonkowego z PS 0-1 (*ASCO/OH 2020*) lub chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*NICE 2021*);
- skojarzenia pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) – chorym na raka płaskonabłonkowego z PS 0-1 (*NCCN 7.2021, ASCO/OH 2020*);
- cemiplimab-rwlc – chorym na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub na raka płaskonabłonkowego z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*).

Terapie zalecane u chorych, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z ekspresją PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$

W grupie pacjentów, u których stwierdza się ekspresję PD-L1, ale na niższym poziomie ($> 1\%$ i $< 50\%$) zaleca się

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna) – u wszystkich chorych na NDRP (*Krzakowski 2021, SEOM 2018*) lub u chorych na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*) lub u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (*ASCO/OH 2020 – z PS 0-1, NICE 2021*);
- atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel lub karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą) – u chorych na raka gruczołowego lub

raka wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*) lub u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (*ASCO/OH 2020 – z PS 0-1, NICE 2021*) lub u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z PS 0-1 (*SEOM 2018*);

- atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. pemetreksed + pochodna platyny + taksan) – u chorych na raka płaskonabłonkowego z PS 0-1 (*SEOM 2018*);
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. karboplatyna + paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) – u chorych na raka płaskonabłonkowego z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*);
- pembrolizumab w monoterapii – u chorych na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z/bez pembrolizumabu (*Krzakowski 2021, ASCO/OH 2020*);
- niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna) – u chorych na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2 (*NCCN 7.2021*);
- chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną) – u wszystkich chorych na NDRP (*Krzakowski 2021*) lub u chorych na raka płaskonabłonkowego (*ASCO/OH 2020 – z PS 0-1, SEOM 2018*);
- chemioterapię opartą na pochodnych platyny ± bewacyzumab – u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (*AIOM 2019*);
- nie zaleca się stosowania skojarzenia niwolumab + ipilimumab + CHT dwulekowa oparta na pochodnych platyny – u chorych na przerzutowego NDRP (*NICE 2021*).

Terapie zalecane u chorych, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z ekspresją PD-L1 < 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1

W leczeniu chorych bez potwierdzonych zmian molekularnych, u których ekspresja PD-L1 wynosi < 1% eksperci amerykańskiego NCCN zalecają stosowanie leczenia systemowego prowadzanego na zasadach ogólnych tj. immunochemioterapii (CHT oparta na związkach platyny w skojarzeniu z pembrolizumabem/atezolizumabem) lub wyłącznie CHT (schematy oparte na związkach platyny, u chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1) (*NCCN 7.2021*). Podobnie, krajowe wytyczne PTOK wskazują, że w przypadku chorych bez mutacji kierujących i/lub z niską ekspresją PD-L1/niezależnie od ekspresji PD-L1, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, palia-

tywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Zgodnie z wytycznymi PTOK w zaawansowanym NDRP stosuje się CHT dwulekową zawierającą cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksd (*Krzakowski 2021*).

Z kolei eksperci innych amerykańskich i kanadyjskich towarzystw, ASCO i OH zalecają wdrożenie terapii takiej jak u chorych z niską ekspresją PD-L1 czyli 1-49% (*ASCO/OH 2020*).

W wytycznych europejskich ESMO oraz hiszpańskich SEOM u chorych bez potwierdzonych zmian molekularnych, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 zarekomendowano stosowanie:

- u chorych na raka płaskonabłonkowego – immunoterapii (pembrolizumabu lub atezolizumabu) w skojarzeniu z chemioterapią (pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny lub w przypadku atezolizumabu również bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel) lub samej CHT lub skojarzenia bewacyzumab + paklitaksel/karboplatyna w przypadku braku dostępu do inhibitorów PD-L1 (*ESMO 2020*);
- u chorych na raka niepłaskonabłonkowego – immunoterapii (pembrolizumabu lub atezolizumabu) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel w kompleksach z albuminą) (*ESMO 2020*);
- u wszystkich chorych na NDRP – skojarzenia niwolumab + ipilimumab lub niwolumab + ipilimumab + CHT (*ESMO 2020*) lub CHT (*SEOM 2018*) lub BSC u chorych z PS 3-4 (*SEOM 2018*).

Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 \geq 50%	ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2021 (Krzakowski 2021)	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab [I, A]; 	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapia (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) [I, A]; 	<p>W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Stosowane schematy CHT- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.); winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.); gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.); docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.); paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.); pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksesem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu);
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2021 (NCCN 7.2021)	<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane: atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1]; opcje alternatywne: atezolizumab + bevacyzumab + karboplatyna + paklitaksel 	<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane: pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: atezolizumab + bevacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2 – stosowanie leczenia systemowego prowadzanego na zasadach ogólnych (immunochemioterapia lub CHT u pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów PD-1/PD-L1); w przypadku chorych na płaskonabłonkowego z PS 0-2 – stosowanie leczenia systemowego prowadzanego na zasadach ogólnych (immunochemioterapia

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 ≥ 50%	ekspresja PD-L1 > 1% i < 50%	ekspresja PD-L1 < 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<p>sel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</p> <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opcje preferowane: atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) [kategoria 1] lub cemiplimab-rwlc [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; 	<p>z albuminą [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1];</p> <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 2B]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opcje preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel w kompleksach z albuminą) [kategoria 1]; • opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1]; • przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 2B]; 	<p>lub CHT u pacjentów z przeciwwskazaniami do inhibitorów PD-1/PD-L1;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z PS 3-4 – najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) <p>Zasady prowadzenia leczenia systemowego na zasadach ogólnych opisano w Tabeli 28.</p>
wytyczne krajowe, USA/Kanada	American Society of Clinical Oncology i Ontario Health, 2020 (ASCO/OH 2020)	<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w monoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem (jakość dowodu: 	<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, PS 0-1, z ekspresją PD-L1 0% lub 1-49%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed u pacjentów, u których można zastosować chemioterapię i pembrolizumab (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana) lub skojarzenie atezolizumab/karboplatyna/nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana) lub chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapię dwulekową niepartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii 	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 \geq 50%	ekspresja PD-L1 $>$ 1% i $<$ 50%	ekspresja PD-L1 $<$ 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<p>umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana);</p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w monoterapii (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana); 	<p>pii i z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) lub pembrolizumab w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z/bez pembrolizumabu (jakość dowodu: niska, siła rekomendacji: słaba);</p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, z ekspresją PD-L1 0% lub 1-49%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub nab-paklitaksel (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub chemioterapię dwulekową niepartą na pochodnych platyny u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania immunoterapii i z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) lub pembrolizumab w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami lub którzy odmawiają stosowania dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny z/bez pembrolizumabu (jakość dowodu: niska, siła rekomendacji: słaba) 	
wytyczne krajowe, Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence, 2021 (NICE 2021)	<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego w stadium zaawansowania IIIB lub IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab w monoterapii – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 \geq 50% na komórkach guza lub \geq 10% na komórkach immunologicznych naciekających guz, nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, firma zapewni dostęp do atezolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • pembrolizumab – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 \geq 50% na komórkach guza lub \geq 10% na komórkach immunologicznych naciekających guz, nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie 	<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, w stadium zaawansowania IIIB lub IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); • atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: ekspresja PDL-1 0-49%, jeśli wcześniej nie stosowano leczenia systemowego choroby 	—

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$	ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<p>będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do pembrolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>); nie jest zalecane stosowanie skojarzenia niwolumab + ipilimumab – u chorych na raka przerzutowego, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP; 	<p>przerzutowej i po niepowodzeniu leczenia celowanego na EGFR/ALK, leczenie będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku stwierdzenia progresji choroby, firma zapewni dostęp do atezolizumabu i bewacyzumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed + cisplatyna – u chorych miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego; nie jest zalecane stosowanie skojarzenia niwolumab + ipilimumab + CHT dwulekowa oparta na pochodnych platyny – u chorych na przerzutowego NDRP, jeżeli: nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP; 	
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2020 (ESMO 2020)	<p><u>Chorzy na NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab jako standard leczenia [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 5]; atezolizumab w monoterapii został wskazany jako obiecująca opcja terapeutyczna wśród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, z uwagi na brak rejestracji na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych [I, A]; 	—	<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab + pemetreksed + CHT oparta na pochodnych platyny [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 4]; atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [I, A]; atezolizumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumab + pemetreksed [I, B, ESMO-MCBS v1.1: 3; terapia niezarejestro-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 ≥ 50%	ekspresja PD-L1 > 1% i < 50%	ekspresja PD-L1 < 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
				<p>wana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych]; atezolizumab + karboplatyna/paklitaksel w kompleksach z albuminą, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 3]; bewacyzumab + paklitaksel/karboplatyna w przypadku braku dostępu do inhibitorów PD-L1 u chorych z PS 0-1 [I, A];</p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel w kompleksach z albuminą [I, A, ESMO-MCBS v1.1: 4]; atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel w kompleksach z albuminą [I, B; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych]; <p><u>Chorzy na NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab + ipilimumab [I, A – chorzy z potwierdzoną ekspresją PD-L1; II, A – chorzy z brakiem ekspresji PD-L1; terapia niezarejestrowana na terenie UE w momencie tworzenia wytycznych], niwolumab + ipilimumab + CHT [I, A];
wytyczne krajowe, Włochy	<i>Italian Association of Medical Oncology, 2019 (AIOM 2019)</i>	<p><u>Chorzy na NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab jakoś dowodów wg GRADE umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]; 	<p><u>Chorzy na NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT oparta na pochodnych platyny ± bewacyzumab u chorych na raka niepłaskonabłonkowego; 	—
wytyczne krajowe, Hiszpania	<i>Spanish Society of Medical Oncology, 2018 (SEOM 2018)</i>	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego lub raka niepłaskonabłonkowego, z PS 0-1:</u></p>	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, z PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT oparta na pochodnych platyny [I, A]; pembrolizumab + pochodna platyny 	<p><u>Chorzy na NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, z PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT jednoskładnikowa [I, B]; CHT oparta na karboplatynie [II, A];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie		
		ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$	ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab [I, A] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT); 	+ taksan [I, A]; atezolizumab + pochodna platyny + taksan [I, A]; <u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego, z PS 0-1:</u> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed + pochodna platyny [II, A]; bewacyzumab + karboplatyna + taksoł [I, A]; atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT); pembrolizumab + pemetreksed + pochodna platyny [I, A]; atezolizumab + pemetreksed + pochodna platyny [I, B] (można również rozważyć skojarzenie immunoterapii + CHT); 	<u>Chorzy na NDRP, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, z PS 3-4:</u> <ul style="list-style-type: none"> BSC [II, B];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

2.10.2 Finansowanie leczenia NDRP w Polsce

Leczenie celowane finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).

W ramach programu tego finansowanych jest szereg substancji czynnych z różnych grup:

- inhibitory PD-1/PD-L1 – atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab;
- inhibitory EGFR – afatynib, dakomitynib, ozymertynib;
- inhibitory ALK/ROS1 – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib, lorlatynib;
- inhibitory angiogenezy – nintedanib.

Leki te są finansowane w różnych liniach leczenia NDRP oraz w ramach leczenia konsolidującego, u chorych spełniających określone zapisami programu kryteria dotyczące charakterystyk histologiczno-cytologicznych guza oraz po wykryciu/stwierdzeniu braku aberracji genetycznych i/lub cech cytochemicznych.

W przypadku chorych, u których wykluczono mutacje w genie EGFR oraz rearanżacje genów ALK i ROS1 istnieje możliwość zastosowania:

- w ramach I linii:
 - pembrolizumabu w monoterapii (PD-L1 \geq 50%);
 - pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (PD-L1 < 50%);
 - pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PD-L1 < 50%);
- w ramach II linii leczenia:
 - atezolizumabu (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1);
 - niwolumabu (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1).

W poniższej tabeli zebrano najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym odnoszące się do wyżej wymienionych warunków (pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załącznik 10.2, natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.5).

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Tabela 37. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
I linia leczenia						
inhibitory PD-1/PD-L1	pembrolizumab w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 \geq 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 	<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	<ul style="list-style-type: none"> rak niepłaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 < 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 	<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 < 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 	<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
inhibitory EGFR	afatinib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkokomórkowy, lub 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji aktywującej w genie EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
		<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 		<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 		<ul style="list-style-type: none"> po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	dakomitynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji aktywującej w genie EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym
	ozymertynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji aktywującej w genie EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
				zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub <ul style="list-style-type: none"> • uogólnienie (stopień IV) 		ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	alektynib	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka • rak wielkokomórkowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub • uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
						ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	brygatynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	cerytynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym le-

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Populacja docelowa		
				Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
				<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 		<p>czeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</p>
II linia						
	atezolizumab	<ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym 	<ul style="list-style-type: none"> niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
inhibitory PD-1/PD-L1	niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym 	<ul style="list-style-type: none"> niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK 	<ul style="list-style-type: none"> uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
inhibitory EGFR	ozymetrynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji T790M w genie EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem, dakomitynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitory angiogenezy	nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą gruczolakoraka 	-	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
II lub III linia						
inhibitory ALK/ROS1	krytozynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	alektynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka rak wielkokomórkowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
						radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	cerytynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	brygatynib	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, 	<ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK 	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
		rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka		<p>w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • uogólnienie (stopień IV) 		nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	lorlatinib	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka • rak wielkokomórkowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność rearanżacji w genie ALK 	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub • uogólnienie (stopień IV) 	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca 	<ul style="list-style-type: none"> • nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Grupa leków	Substancja czynna	Charakterystyka histologiczna	Abberacje genetyczne/ charakterystyka cytochemiczna	Populacja docelowa		
				Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	Wykluczenie obecności przerzutów
leczenie konsolidujące						
inhibitory PD-1/PD-L1	durwalumab	<ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca, nieoperacyjny 	-	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania 	<p>ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</p> <p>-</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Leczenie finansowane w ramach katalogu chemioterapii

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C 34) finansowane są:

- karpoblatyna (załącznik C.6), cisplatylna (załącznik C.11), cyklofosfamid (załącznik C.13), docetaksel (załącznik C.19), doksorubicyna (załącznik C.20), epirubicyna (załącznik C.23), etopozyd (załącznik C.24), gemcytabina (załącznik C.28), ifosfamid (załącznik C.31), irynotekan (załącznik C.35), lanreotyd (załącznik C.37.a), metotreksat (załącznik C.41), mitomycyna (załącznik C.42), oktreotyd (załącznik C.45.a), paklitaksel (załącznik C.47), topotekan p.o. (załącznik C.57.1.) i inj. (załącznik C.57.2), winkrystyna (załącznik C.61), winorelbina (załącznik C.63);
- pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib (załącznik C.81 i C.80) w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) po spełnieniu wszystkich warunków:
 - a. w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),
 - b. z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS),
 - c. z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) potwierdzoną z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,
 - d. z zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV),
 - e. z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych

zmian niemierzalnych (w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonuje się, co 3 miesiące badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej),

- f. z nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz z nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia,
- g. z nieobecnością przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- h. z wykluczeniem jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Najważniejszym problemem polskich pacjentów jest dostępność do diagnostyki i leczenia w krajowych realiach funkcjonowania ochrony zdrowia. Chorzy na raka płuca to często osoby w wieku produkcyjnym (poniżej 65. roku życia), które mają pod swoją opieką innych członków rodzin (statystyki wskazują, że takie osoby stanowią nawet 40% wszystkich pacjentów) (*Interpelacja nr 7145 2020*). Może się to wiązać z utratą produktywności oraz wzrostem kosztów pośrednich związanych z leczeniem. Istotnym problemem jest także fakt, że rak płuca na wczesnym etapie nie daje jednoznacznych objawów, które pozwoliłyby na precyzyjną diagnostykę. Tym samym u większości osób choroba diagnozowana jest już na etapie zaawansowanym – w stadium przerzutowym (IV stadium) (*Interpelacja nr 7145 2020*). Złożoność procesu diagnostycznego, który wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów jest niewątpliwie dodatkowym czynnikiem komplikującym sprawne ustalenie rozpoznania (*Innowo 2021*).

Ograniczenia w diagnostyce molekularnej są barierą do podjęcia innowacyjnego leczenia w ramach programów lekowych (*PKPO 2021*). Z tego powodu nadal wielu pacjentów jest leczonych samą chemioterapią, gdyż nie wykonano u nich odpowiedniej diagnostyki czynników predykcyjnych lub zostali zakwalifikowani do suboptymalnego leczenia w małych ośrodkach onkologicznych lub pulmonologicznych nieposiadających kontraktów na realizację programów lekowych (*immuno-onkologia.pl 2020*). Zanim pacjent przejdzie sekwencyjną ścieżkę diagnostyki molekularnej w kierunku oznaczenia biomarkerów i dojdzie do wykonywanych w ostatniej kolejności badań poziomu ekspresji PD-L1 (średni czas diagnozowania to 10 tygodni), i po średnio kolejnych 7 tygodniach wdrożone zostanie u niego leczenie, choroba może się tak rozwinąć, że nawet najlepsza terapia może okazać się mało skuteczna (*PKPO 2021*).

Jedną z metod leczenia są inhibitory receptorów programowanej śmierci (PD-1) oraz ich ligandów PD-L1, stosowane w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, które stały się nowym standardem w leczeniu pacjentów z NDRP w pierwszym rzucie bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK*. W porównaniu z chemioterapią lub radioterapią, leczenie PD-L1 istotnie poprawia trwałą odpowiedź i wydłuża długoterminowe przeżycie przy ograniczonych działaniach niepożądanych zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej zaawansowanego NDRP (*Xia 2019*).

W Polsce w ciągu ostatnich lat dostępność do terapii wykorzystywanych w leczeniu NDRP znacząco się poprawiła. Znaczące zmiany nastąpiły w roku 2021, gdy refundacją zostały objęte nowe terapie dla chorych na NDRP. Obecnie w ramach programu lekowego „*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021) finansowaniem

u chorych, u których wykluczono mutacje w genie *EGFR* oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1* objęte są następujące inhibitory PD-1/PD-L – atezolizumab (w II linii niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1), pembrolizumab (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią w I linii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1), niwolumab (w II linii niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1). Finansowaniem niezależnie od zmian molekularnych w genach *EGFR/ALK/ROS1* objęty jest natomiast durwalumab (w leczeniu konsolidującym).

Objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach I linii leczenia chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Stanowi to bezpośrednią odpowiedź na apele pacjentów i środowiska lekarskiego o łatwiejszy dostęp do leczenia immunoterapią, rekomendowanego przez wytyczne kliniczne. Jak zauważa ekspert: *„Immunoterapia przełamała [...] impas. Leki [...] z grupy immunokompetentnych działają i w rakach płaskonabłonkowych i w typach raka niepłaskonabłonkowego, czyli w raku gruczołowym. Na pewno należy poszerzyć [do nich] dostęp.”* prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski (*Innowo 2021*). Poszerzenie programu lekowego w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia pacjentów i lepszego poziomu życia zawodowego oraz prywatnego.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP (*ChPL Tecentriq® 2021*).

[Redacted text block]

- w wieku powyżej 18 r.ż.;
- z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ potwierdzony zwalidowanym testem;
- u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

[Redacted text block]

Zastosowanie kryterium ekspresji PD-L1 na poziomie $\geq 50\%$ na komórkach guza potwierdzonej zwalidowanym testem jest zgodne z kryteriami wysokiej ekspresji PD-L1 przyjętymi w wytycznych praktyki klinicznej oraz odpowiada kryteriom kwalifikacji do programu lekowego dla pembrolizumabu w monoterapii stosowanego w ramach obowiązującego programu lekowego w analogicznym wskazaniu. W aktualnym programie lekowym dotyczącym zastosowania pembrolizumabu w monoterapii jako testy do oceny ekspresji PD-L1 wskazano 22C3 lub SP263. W badaniu *IMpower110* ocenę ekspresji wykonano testem SP142 (jako ocenę podstawową) oraz testem 22C3 i SP263, co umożliwia analizę w podgrupach chorych z wysoką ekspresją definiowaną różnymi testami, w tym określonymi w obecnym programem lekowym i odniesienie do wyników badań dla pembrolizumabu (gdzie stosowano test 22C3).

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii będzie możliwe do momentu spełnienia przez chorego warunków opisanych w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Kryterium	Szczegółowe informacje
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Kryterium	Szczegółowe informacje
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 39. [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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] (zob. Tabela 39).

5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1). Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells, TC*) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells, IC*) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP;
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii;
- leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim. Przy tym wskazaniu przed leczeniem produktem Tecentriq® pacjenci powinni otrzymać również terapię ukierunkowaną molekularnie. Wskazano, że leczenie NDRP atezolizumabem wiąże się z możliwym wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Lek Tecentriq® działa poprzez przyłączanie się do specyficznego białka znajdującego się w organizmie, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)”. To białko hamuje układ odpornościowy (obronny) organizmu, chroniąc tym samym komórki raka przed atakiem ze strony komórek układu odpornościowego. Przyłączając się do tego białka, Tecentriq® wspomaga układ odpornościowy w zwalczaniu choroby nowotworowej (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® w monoterapii w leczeniu chorych na NDRP albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1 200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylnej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq® obejmują nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (*ChPL Tecentriq® 2021*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21.10.2021 (*ChPL Tecentriq® 2021*).

Tabela 40. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
Daty	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/17/1220/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017
Grupa farmakoterapeutyczna	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	21.10.2021
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna
	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Dostępne preparaty	Kod ATC
	L01XC32
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Dostępne preparaty
	Tecentriq®, 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana) Tecentriq® 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana)
Właściwości farmakodynamiczne	
<u>Mechanizm działania</u>	
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	

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmencowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylną w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach wielokrotnego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania leku.

Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku 75 lat (n=46).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤ GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Wskazanie

- Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.
- Produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z nabpaklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearanżacja ALK.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

- Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK dodatnim NDRP.
- 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.

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

Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rozsiałym rakiem urotelialnym (UC), potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii

Pacjenci poddani leczeniu pierwszego rzutu UC oraz leczeniu pierwszego rzutu NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem.

Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym

Pacjenci z uprzednio nieleczonym TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie, jak przedstawiono w tabeli poniżej (dawkowanie dla leku Tecentriq w monoterapii stosowanego w leczeniu NDRP).

W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wlewie dożylnym w monoterapii stosowanego w leczeniu NDRP:

Wskazanie	Zalecane dawkowanie i schemat	Czas trwania leczenia
	Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq	
Leczenie pierwszego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP)	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie 	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Leczenie drugiego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP)

- 840 mg co 2 tygodnie lub
- 1200 mg co 3 tygodnie lub
- 1680 mg co 4 tygodnie

Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq®.

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)		
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 × górna granica normy [GGN] <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 1,5 do 3 × GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT > 5 × GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 3 × GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN <i>lub</i> jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10x GGN <i>lub</i> . Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od 3 x do ≤5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >8 x do ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości > 10 × GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości > 3 x ×GGN	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) <i>lub</i> objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

			dów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
			Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji) Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq® <u>Niedoczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH <u>Nadczynność tarczycy:</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
	Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonumabu dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

		w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®.
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo > 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®.
Wysypka/Ciężkie niepożądane reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) ₁	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy 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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

	Stopień 4 lub potwierdzony zespół Stevensa Johnsona (SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka ¹	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Zespół miasteniczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny > 1,5 do 3,0 × względem stanu wyjściowego lub > 1,5 do 3,0 × GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4:(poziom kreatyniny >3,0 × względem stanu wyjściowego lub >3,0 × GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub stopień 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 produkt leczniczy Tecentriq® (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)
Uwaga: 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.). 1 – Niezależnie od ciężkości		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

	<p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq® u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.</p> <p><u>Pacjenci rasy azjatyckiej</u> Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m² pc. co trzy tygodnie.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq® nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p><u>Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2</u> Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP, TNBC, w leczeniu drugiej linii UC i w HCC.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Tecentriq® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.</p> <p><u>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów
z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT $>5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN). U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >3 do $\leq 10 \times$ GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od >5 do $\leq 10 \times$ GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła >1 GGN do $\leq 3 \times$ GGN, lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >8 do $\leq 10 \times$ GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła >3 GGN do $\leq 5 \times$ GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg/dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥ 1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się do $>10 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się $>3 \times$ GGN.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

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

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

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

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miastyczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastycznego/myasthenia gravis lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

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

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśnia sercowego 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami układowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania. Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce 1-2 mg/kg/dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W przypadku reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno zostać trwale przerwane i powinny zostać podane kortykosteroidy. Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy trwale przerwać. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyć za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z wlewem

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

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko zastosowania schematu czterolekowego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami

Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitakselem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paclitakselu (ChPL) w celu uzyskania informacji o specyficznych środkach ostrożności i przeciwwskazaniach do przyjmowania tego leku.

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

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

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

Pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych byli wykluczani z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem. Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów z NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem

W badaniu IMpower150 nie uzyskano danych dotyczących skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów, u których uprzednio doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane. Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obciążeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca

Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu w monoterapii lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźniony początek działania atezolizumabu u pacjentów z NDRP. Przy stosowaniu atezolizumabu obserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji, a następnie długoterminową korzyść z przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami.

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C (w przypadku pacjentów bez HCC), istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki stymulujące układ immunologiczny w czasie 4 tygodni lub systemowe immunosupresyjne produkty lecznicze w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.

Karta dla pacjenta

Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq®. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol.a 20 ml) finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021):

TECENTRIQ® (atezolizumab)	w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1
---------------------------	--

-
- w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK niezależnie od ekspresji PD-L1.
 - w I linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) nie był poddawany ocenie przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wśród chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu ze względu na poziom zaawansowania nowotworu przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) odnaleziono na stronach: AWMSG, IQWiG, NCPE, NICE, SMC.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.11.2021 r.

Tabela 41. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w ocenianym wskazaniu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym terapia atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii znacząco wydłużała przeżycie całkowite chorych stanowiących populację wnioskowaną. Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (SMC 2021).</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> jako opcja terapeutyczna w nieleczonym przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca wśród dorosłych, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz; nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP; firma zapewni dostęp do atezolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>) <p>Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (NICE 2021a).</p>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	warunkowa	<p><u>Wskazanie 1:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (IQWiG 2021).</p> <p><u>Wskazanie 2:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i $< 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z wybranymi komparatorami (IQWiG 2021).</p>
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Brak rekomendacji dla przeprowadzenia pełnej analizy HTA. Rekomendacja negatywna z uwagi na koszt terapii. W październiku 2021 r., po negocjacjach z podmiotem odpowiedzialnym lek objęto refundacją (NCPE 2021).</p>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorite de Sante (HAS)	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (AWMSG 2021).
Unia Europejska	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.

W najnowszej z odnalezionych, pozytywnej rekomendacji agencji **Scottish Medicines Consortium** z 2021 r. wskazano na zasadność finansowania atezolizumabu w monoterapii w leczeniu I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. Jak podkreślono, w badaniu rejestracyjnym *IMPower110* terapia atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii znamienne wydłużała przeżycie całkowite chorych stanowiących populację wnioskowaną. Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w oparciu o dowody z badań *KEYNOTE-024* i *KEYNOTE-042*, że terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (*SMC 2021*).

Zgodnie z rekomendacją **National Institute for Health and Care Excellence** atezolizumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w nieleczonym przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca wśród dorosłych, jeżeli:

- guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz;
- nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP;

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

- firma zapewni dostęp do atezolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. *commercial agreement*) (NICE 2021a).

Rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki porównania pośredniego dla porównania atezolizumab vs pembrolizumab, opartego o dane z badania *IMPower110* i dwóch badań porównujących pembrolizumab z chemioterapią (*KEYNOTE-024* i *KEYNOTE-042*), wskazujących na porównywalną skuteczność obu leków (NICE 2021a).

Rekomendacja agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* z 2021 r. nie wskazała na znaczące zwiększenie korzyści lub ryzyka związanego ze stosowaniem atezolizumabu w monoterapii w porównaniu z pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. Taki wniosek powstał na bazie analizy wyników porównania pośredniego w zakresie oceny przeżycia (ocena wpływu na jakość życia i AEs nie była możliwa z uwagi na brak wystarczających danych), w którym uwzględniono badania: *IMPower110* (odcięcie danych 10.09.2018 r.), *KEYNOTE-024* (odcięcie danych 09.05.2016 r.) i *KEYNOTE-042* (odcięcie danych 26.02.2018 r.). Należy więc zauważyć, że w chwili obecnej są dostępne nowsze dane dla atezolizumabu (odcięcie danych 4.02.2020 r., *Jassem 2021*), co mogłoby mieć wpływ na uzyskane wyniki. Podobnie, w drugiej części oceny, eksperci IQWiG nie wskazali na znaczące zwiększenie korzyści lub ryzyka związanego ze stosowaniem atezolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią opartą na cisplatynie lub karboplatynie lub pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem lub monoterapią gemcytabiną lub winorelbiną w leczeniu I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i $< 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. Ocena wynikała z braku dowód naukowych dla tej populacji (IQWiG 2021).

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* wydała w 2021 r. negatywną opinię dotyczącą przeprowadzenia pełnej oceny stosowania atezolizumabu w ramach wskazania rejestracyjnego tj. leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. NCPE zaleciło, aby nie brać pod uwagę refundacji atezolizumabu po przedstawionej cenie, jednak w październiku 2021 r., po negocjacjach z podmiotem odpowiedzialnym lek objęto refundacją (NCPE 2021).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że pacjentów bez stwierdzonych mutacji genów *EGFR* i *ALK/ROS1* zaleca się prowadzenie terapii w oparciu o wyniki oznaczeń immunochemicznych ekspresji PD-L1 (uwzględniając również typ histologiczny nowotworu). Jako standard postępowania u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek guza) rekomenduje się stosowanie atezolizumabu w monoterapii (ESMO 2020, NICE 2021, NCCN 7.2021) lub pembrolizumabu w monoterapii (Krzakowski 2021, NICE 2021, NCCN 7.2021, ESMO 2020, ASCO/OH 2020, AIOM 2019, SEOM 2018) lub rzadziej pembrolizumabu w skojarzeniach z chemioterapią.

Chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021), w ramach którego finansowaniem w I linii leczenia u chorych, u których wykluczono mutacje w genie *EGFR* oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1* i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ objęty jest wyłącznie pembrolizumab w monoterapii. Poniżej zaprezentowano porównanie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oraz kryteriów kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w monoterapii w ramach obowiązującego programu lekowego.

Tabela 42. Porównanie kryteriów kwalifikacji chorych na NDRP do leczenia pembrolizumabem w monoterapii w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021) oraz do leczenia atezolizumabem w monoterapii w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria włączenia	Pembrolizumab w monoterapii	Atezolizumab w monoterapii
Charakterystyka histologiczna/cytologiczna: rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy	✓	✓

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Kryteria włączenia	Pembrolizumab w monoterapii	Atezolizumab w monoterapii
Aberracje genetyczne: wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	✓	✓
Charakterystyka cytochemiczna: ekspresja PD-L1 \geq 50%	✓	✓
Stadium zaawansowania: stopień IV	✓	✓
Wcześniejsze leczenie: chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	✓	✓
Wykluczenie obecności przerzutów w OUN*	✓	✓

* nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Należy zauważyć, że kryteria włączenia do obu analizowanych programów lekowych są spójne.

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę równorzędną pozycję obu leków w wytycznych praktyki klinicznej oraz finansowanie leczenia I linii NDRP w Polsce należy wskazać, że właściwym komparatorem dla atezolizumabu w monoterapii będzie **pembrolizumab w monoterapii** (PEMBRO).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących atezolizumab w monoterapii (ATEZO) z pembrolizumabem w monoterapii (PEMBRO) dopuszcza się włączenie badań porównujących ATEZO ze standardową chemioterapią/placebo (CHT/PBO) – komparator dodatkowy – celem wykonania porównania pośredniego.

Warto zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej, wskazują, że u chorych na NDRP w stadium IV w I linii leczenia można zastosować CHT dwulekową lub CHT w skojarzeniu z inhibitorem PD-1/PD-L1 (*Krzakowski 2021, NCCN 7.2021, ASCO/OH 2020, ESMO 2020, SEOM 2018*), przy czym wybór schematu CHT powinien uwzględniać indywidualną sytuację chorego (*Krzakowski 2021*) np. podtyp histologiczny nowotworu czy stan sprawności chorego (*NCCN 7.2021*). Ogółem, najczęściej rekomendowane schematy obejmują stosownie CHT opartej na pochodnych platyny (karboplatyna/cisplatyna) w skojarzeniu z pemetreksedem \pm bewacyzumab lub schematów dwulekowej CHT tj. pochodnych platyny (karboplatyna/cisplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub docetakselem lub paklitakselem lub pemetreksedem/ (u chorych na raka niepłaskonabłonkowego) lub schematów dwulekowej CHT tj. pochodnych platyny (karboplatyna/cisplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub docetakselem lub paklitakselem (u chorych na raka płaskonabłonkowego) (*Krzakowski 2021, NCCN 7.2021, ASCO/OH 2020, SEOM 2018*). Substancje czynne wskazane przez wytyczne praktyki klinicznej jako składowe rekomendowanych schematów CHT są finansowane dla polskich chorych (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.10.2). Podobnie,

schematy CHT rekomendowane wytycznymi klinicznymi stosowano w badaniach *IMpower110* oraz *KEYNOTE 024* i *KEYNOTE 042*, oceniających odpowiednio atezolizumab i pembrolizumab.

8 Dobór punktów końcowych

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

Złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych dla nowych leków przeciwnowotworowych analizuje się również takie punkty końcowe jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*).

Istotne jest również przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie – wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR, z ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of response*). Ocena odpowiedzi guza na leczenie opiera się na skali *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST).

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. W ocenie jakości życia pacjentów można uwzględnić ogólne kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w ocenie pacjentów onkologicznych np. EORTC QLQ.

W analizie bezpieczeństwa stosowania leku uwzględnione zostaną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ich nasilenia i ciężkości, pojawienia się przeciwciał przeciwko lekowi oraz zmiany kluczowych parametrów laboratoryjnych.

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

Tabela 43. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> NDRP w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych.
Przeżycie bez progresji choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia; związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego; związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia.
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> NDRP jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wśród chorych wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu ze względu na poziom zaawansowania nowotworu w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

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

Tabela 44. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> o rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowaniu klinicznym w IV stopniu; o wiek powyżej 18 r.ż; 	<ul style="list-style-type: none"> o dzieci i młodzież; o dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1, pod warunkiem prezentacji wyników w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50% na komórkach nowotworowych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> o odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% potwierdzony zwalidowanym testem; o wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; <p>[REDACTED]</p>	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> o Atezolizumab (ATEZO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>ChPL Tecentriq® 2021 r.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> o Atezolizumab stosowany w dawkowaniu innym niż zalecane o Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> o Pembrolizumab (PEMBRO) w monoterapii zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>ChPL Keytruda 2021 r.</i> o Chemioterapia standardowa +/- placebo (CHT) – dodatkowy komparator celem wykonania porównania pośredniego 	<ul style="list-style-type: none"> o Pembrolizumab w dawkowaniu innym niż zalecane o Pembrolizumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią, ICIs lub innymi lekami
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> o przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) o przeżycie bez progresji (PFS – <i>progression-free survival</i>) o obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>) o czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR – <i>duration of response</i>) o wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy związane z chorobą o bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> o Ocena farmokokinetyki/farmakodynamiki o Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Atezolizumab</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne pre- 	<ul style="list-style-type: none"> o Badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne o Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zestawiające dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych	
	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Porównanie pośrednie</u> (PEMBRO vs CHT): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> o Badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych o Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia po-

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® w I linii leczenia NDRP jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w I linii leczenia NDRP.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tecentriq®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Tecentriq®. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Keytruda z dnia 28.10.2021 r. (*ChPL Keytruda 2021*).

Tabela 45. Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab).

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1024/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.10.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01XC18
	Dostępne preparaty	KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentów z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami, jako przeciwciała pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnano przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{min}) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni (AUC_{0-3tyg.}) wynosiła 794 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg·dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości C_{min} w stanie stacjonarnym była</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany C_{max} w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

- Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Wskazanie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej 3 przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

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

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

- Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

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

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 1.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*).

- Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osob dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowo przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w tabeli poniżej- zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA:

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)			
	Zapalenie wątroby	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
		Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
		U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć
	Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
		Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
	Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
		Zapalenie mięśnia sercowego stopnie 3 lub 4	Zakończyć
		Zapalenie mózgu stopnie 3 lub 4 Zespół Guillain-Barré stopnie 3 lub 4 Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
	Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopień 3 lub 4	Zakończyć
	Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4. * Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć		

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane. Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że w tabeli powyżej stwierdzono inaczej. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Szczegółne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane zebrane od pacjentów w wieku ≥ 65 lat są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących populacji z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Dostępne są ograniczone dane dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat dotyczące stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów po resekcji czerniaka stopnia III oraz z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR; dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aktynybem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo-komórkowym; w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami oraz z rakiem przełyku; oraz dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego.

- Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

- Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

- Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie leków. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzewania wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

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

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

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

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

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

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

być leczona. objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów. W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

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

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

Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

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

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. W przypadku pacjentów w wieku ≥ 75 lat, leczenie skojarzone z pembrolizumabem należy stosować z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów
z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Keytruda (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml) finansowany jest w ramach programów lekowych:

- „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021);
- „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” (załącznik B.59 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).

10.2 Opis komparatora – schematy CHT

W poniższej tabeli podsumowano schematy CHT stosowane w badaniu *IMpower110*.

Tabela 46. Schematy chemioterapii stosowane w badaniu *IMpower110*.

CHT w badaniu <i>IMpower110</i>	
Chemioterapia w raku niepłaskonabłonkowym:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. lub ○ karboplatyna podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. ▪ Liczba cykli: 4-6 cykli 3-tygodniowych
Chemioterapia w raku płaskonabłonkowym:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² p.c. lub ○ karboplatyna podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c. ▪ Liczba cykli: 4-6 cykli 3-tygodniowych

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie substancje czynne wchodzące w skład opisanych schematów CHT są finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii:

- karboplatyna (załącznik C.6), cisplatyna (załącznik C.11), gemcytabina (załącznik C.28),
- pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych (załącznik C do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 47. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 21/10/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem afatynibu lub dakomitynibu (mutacja w genie EGFR).</p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified- NOS); <p>1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; b) Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego); c) Morfologia krwi z rozmazem; d) Oznaczenia stężenia kreatyniny; e) Oznaczenie stężenia bilirubiny; f) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; g) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; h) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>1.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. U chorych z planowanym leczeniem dakomitynibem nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym</p> <p>1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;</p>		<p>i) Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD-L1;</p> <p>j) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>k) Elektrokardiografia (EKG);</p> <p>l) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>m) Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <p>a) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>c) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>e) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej;</p> <p>f) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>g) Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>h) EKG;</p> <p>i) Oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu.</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.8. Nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. Czynności wątroby umożliwiające leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania afinitybnu albo dakomitynbnu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka</p>		<p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni.</p> <p>W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii: Punkty a-h co 6-12 tygodni.</p> <p>W przypadku durwalumabu: Punkty g-h co 12 tygodni.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty a-f przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) • Punkty g-h w odstępach 6-12 tygodniowych <p>W przypadku atezolizumabu w terapii niedrobnokórkowego raka płuca wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.</p> <p>W fazie indukcji (podawanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w terapii drobnokomórkowego raka płuc)- wymienione badania (z wyjątkiem badań czynności tarczycy) powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego atezolizumabem w monoterapii w terapii drobnokomórkowego raka płuca – wymienione badania</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</p> <p>1.15. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca) – ozymertynib (mutacja w genie EGFR) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem, dakomitynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)</p> <p>2.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub</p>		<p>(z wyjątkiem badań czynności tarczycy) powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych. Badania czynnościowe tarczycy powinny być wykonywane co 12 tygodni.</p> <p>W przypadku niwolumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni).</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>W przypadku alektynibu albo brygatynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>a) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>2.2. W przypadku kwalifikacji do:</p> <p>a) pierwszej linii leczenia- obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor- EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,</p> <p>b) drugiej linii leczenia- obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>2.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>2.4. Progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu, gefitynibu lub dakomitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub</p>		<p>b) Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca- co 2 cykle.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni).</p> <p>W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymienione badania wykonywane są co 9-12 tygodni.</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR – dotyczy stosowania ozymertynybu w drugiej linii leczenia;</p> <p>2.5. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>2.6. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. U chorych z planowanym leczeniem dakomitynibem nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>2.7. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>2.9. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmięszowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc,</p>		<p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 11. pkt. 11.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>a) Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>b) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych- SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>c) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ);</p> <p>d) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 11. pkt. 11.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>2.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>2.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>2.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>2.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>2.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2.16. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:</p>		
<p>a) kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),</p>		
<p>b) alektynib (rearanżacja genów ALK) albo cerytynib (rearanżacja genów ALK) albo brygatynib</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(rearanżacja genów ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK,</p> <p>c) lorlatynib (rearanżacja genów ALK) w leczeniu pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca.</p> <p>3.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu albo lorlatynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS);</p> <p>3.2. Obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencje in situ hybridisation- FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing -</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>3.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu (w przypadku alektynibu, cerytynibu albo brygatynibu nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu);</p> <p>3.6. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>3.7. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3.9. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>3.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>3.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>3.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub cerytynibu lub brygatynibu lub lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p>		

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

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:

- c) Rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 \geq 50% – pembrolizumab w monoterapii
- d) Rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny
- e) Rak płaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną

4.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);

4.2. Niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupeł-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>niającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;</p> <p>4.3. Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego pembrolizumabu lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy- kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w monoterapii b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% -kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu: <ul style="list-style-type: none"> i. w raku niepłaskonabłonkowym – w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (karboplatiną albo cisplatiną) w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie), a następnie pembrolizumab z pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym; ii. w raku płaskonabłonkowym- w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z pakli- 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>takselem i karboplatyną w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie) a następnie pembrolizumab w leczeniu podtrzymującym;</p> <p>4.4. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4.5. Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p> <p>4.6. Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;</p> <p>4.7. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>4.8. Wiek powyżej 18. roku życia;</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4.9. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>4.10. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>4.11. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>4.12. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu i pochodnych platyny;</p> <p>4.13. Czynność nerek umożliwiającą leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy dla monoterapii pembrolizumabem; b) klirens kreatyniny powyżej lub równy 45 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą karboplatynę; c) klirens kreatyniny powyżej lub równy 60 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą cisplatynę i pemetreksed; <p>4.14. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>4.15. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego;</p> <p>4.16. Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>4.17. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowo-</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>tworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)</p> <p>5.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;</p> <p>5.2. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>5.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>5.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>5.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>5.7. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>5.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>5.9. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>5.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>5.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>5.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>5.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>5.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>5.16. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>6. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielo-</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu</p> <p>6.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;</p> <p>6.2. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>6.3. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6.4. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>6.5. Wiek powyżej 18. roku życia;</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6.6. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>6.8. Wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>6.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>6.11. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>6.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;</p> <p>6.13. Wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p>		

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

6.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek- utrata włosów);

6.15. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

7. Kryteria kwalifikowania chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem

7.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;

7.2. Zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;

7.3. Chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania;

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7.4. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);</p> <p>7.5. Stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;</p> <p>7.6. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>7.8. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>7.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>7.11. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy; 		

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

- 7.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 7.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- 7.14. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym);

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

8. Kryteria kwalifikowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji)

- 8.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;
- 8.2. Zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC);
- 8.3. Obecność zmian możliwych do oceny odpowiedzi obiektywnej w badaniach obrazowych wg aktualnych kryteriów RECIST;

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8.4. Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>8.5. Wiek \geq 18. roku życia;</p> <p>8.6. Stopień sprawności 0-1 według kryteriów WHO/ECOG;</p> <p>8.7. Brak współwystępujących chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą odpowiedniego leczenia;</p> <p>8.8. Nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego;</p> <p>8.9. Czynność nerek umożliwiająca leczenie: (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>8.10. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy); b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy a w przypadku przerzutów do wątroby 5-krotnie górnej granicy normy; 		

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

8.11. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu, określonych w charakterystyce produktu leczniczego;

8.12. Niewystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

8.13. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

9. Określenie czasu leczenia w programie

9.1. **Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (afatynib, dacomitynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotylinib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>9.1.1., 9.1.2., 9.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.</p> <p>9.1.1. Stosowanie leków anti-EGFR (w ramach pierwszej linii (afatynib, dakomitynib, ozymetrynib) lub drugiej linii leczenia (ozymetrynib)) lub anti-ROS1 lub anti-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;</p> <p>9.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem- nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia- co 3 miesiące (ważność badania- 14 dni) lub w przypadku stosowania nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni); <p>9.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) zmiany pierwotnej- badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych- badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia- USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pojawienia się przynajmniej jednej – nowej – zmiany w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. Wówczas – w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN – zaleca się przerwanie leczenia systemowego); Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

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

zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 9.2.1., 9.2.2., 9.2.3 oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.

9.2.1. Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny lub pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia w terapii niedrobnokórkowego raka płuc lub I linia leczenia w terapii drobnokomórkowego raka płuc) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby wg. kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03 lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerywanie leczenia w przypadkach wystąpienia:

- a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
- b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
- c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;</p> <p>e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;</p> <p>9.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem- nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia- co 3 miesiące (w przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca- co 2 cykle)(ważność badania- 14 dni);</p> <p>9.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>a) zmiany pierwotnej- badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych- badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia- USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p>		
<p>W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p>		
<p>9.3. Inhibitor PDL1 (durwalumab)</p>		
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami określonymi w punktach 9.3.1., 9.3.2 i 9.3.3 oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.</p>		
<p>9.3.1. Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>9.3.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii; b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni). <p>9.3.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza. 		
<p>10. Kryteria wyłączenia z programu</p>		
<p>10.1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. (wyjątek stanowi pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany w obrębie OUN kiedy to dopuszcza się kontynuowanie leczenia inhibitorami EGFR w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (radioterapia, chirurgia)– punkt numer 9.1.3 pkt b):</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub</p> <p>b) wyraźne powiększenia się istniejących zmian niemierzalnych, lub</p> <p>c) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem albo brygatynibem albo lorlatynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem lub cerytynibem lub brygatynibem lub lorlatynibem);</p> <p>10.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>10.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events- version 4.03.);</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10.4. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>10.5. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>10.6. Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 9.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;</p> <p>10.7. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>10.8. Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>10.9. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>10.10. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>10.11. Po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku) - dotyczy stosowania durwalumabu.</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>11.1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>11.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 11.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>11.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 11.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>11.4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 11.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p> <p>12. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii</p> <p>12.1. Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych afatynibem, ozymertynibem, kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem, pembrolizumabem, niwolumabem, atezolizumabem, nintedanibem, durwalumabem, dakomitynibem lub lorlatynibem w</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria włączenia oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 10., a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 9.</p> <p>Do programu włącza się pacjentów leczonych przed 1.01.2021 r. ozymertynibem lub pembrolizumabem, lub durwalumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.</p>		

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

10.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 48.

ŚWIADCZENIOBIORCY

[Redacted content in three columns]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

ŚWIADCZENIOBIORCY		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

ŚWIADCZENIOBIORCY		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

10.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego

Tabela 49. Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Alectinibum</i>	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.	bezpłatny
<i>Atezolizumabum</i>	Tecentriq®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	1183.0, Atezolizumab	19389,24	20358,70	20358,70	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 180 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	18445,62	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	8783,64	9222,82	9222,81	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	2927,88	3074,27	3074,27	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	16139,92	B.6.	bezpłatny
<i>Ceritinibum</i>	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.	bezpłatny
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	18587,23	19516,59	19516,59	B.6.	bezpłatny

TECENTRIQ® (atezolizumab) | w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	23234,04	24395,74	24395,74	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	9735,39	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	9735,39	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powł., 45 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	9735,39	B.6.	bezpłatny
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1218.0, Durwalumab	9828,00	10319,40	10319,40	B.6.	bezpłatny
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	1218.0, Durwalumab	2358,72	2476,66	2476,66	B.6.	bezpłatny
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	1225.0, Lorlatynib	21747,53	22834,91	22834,91	B.6.	bezpłatny
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	1225.0, Lorlatynib	16310,65	17126,18	17126,18	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	120 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	9743,12	10230,28	10230,28	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	60 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	6192,00	6501,60	5115,14	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	60 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	9288,00	9752,40	7672,71	B.6.	bezpłatny
<i>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	<1>B.6.; <2>B.10.; <3>B.52.; <4>B.59.; <5>B.100.	bezpłatny
<i>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	2683,32	<1>B.6.; <2>B.10.; <3>B.52.; <4>B.59.; <5>B.100.	bezpłatny
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	13041,00	B.6.	bezpłatny

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	26082,00	B.6.	bezpłatny
<i>Pembrolizumabum</i>	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	1143.0, Pembrolizumab	14082,64	14786,77	14786,77	B.6.; B.59.	bezpłatny

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

10.6 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 50. Siła rekomendacji w wytycznych *Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*.

Szczegóły		
Jakość dowodów naukowych	wysoka	wysoki stopień pewności wyników badania; wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych
	umiarkowana	umiarkowany stopień pewności wyników badania; umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość, że są one zupełnie inne, jest ograniczona
	niska	niski stopień pewności wyników badania; ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysoką szansą, że są one zupełnie inne
	bardzo niska	bardzo niski stopień pewności wyników badania; bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z bardzo wysoką szansą, że są one zupełnie inne
siła rekomendacji	silne za	interwencja powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (korzyści przeważają ryzyko)
	warunkowe za	interwencja może być rozważona jako leczenie z wyboru (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko)
	warunkowe przeciw	interwencja nie powinna być rozważana jako leczenie z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po konsultacji z pacjentem (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko)
	silne przeciw	interwencji nigdy nie należy rozważać jako opcję leczenia (ryzyko przeważa korzyści).

Tabela 51. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów
Kategorie	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C	Wskazania określone indywidualnie

Tabela 52. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Szczegóły		
▢ ○ ◻ ○	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Szczegóły		
1b	≥ 1 badanie z randomizacją	
2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją	
2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe	
3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne	
4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.	
Kategoria rekomendacji	1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 53. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Tabela 54. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1

Poziom/stopień	Szczegóły
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2021</i>).....	14
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2021a, Travis 2015</i>).....	15
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>Krzakowski 2021</i>).....	16
Tabela 4. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>Krzakowski 2021</i>).....	19
Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2021a</i>).....	19
Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (<i>Krzakowski 2021</i>).....	25
Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (<i>Krzakowski 2021</i>).....	27
Tabela 8. Porównanie dostępnych komercyjnie testów pozwalających na ocenę ekspresji PD-L1 u chorych na NDRP (<i>NICE 2020</i>).....	29
Tabela 9. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2021, Jassem 2021a</i>).....	32
Tabela 10. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (<i>Jassem 2021a</i>).....	33
Tabela 11. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2020 (Sung 2021)</i>	34
Tabela 12. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>IARC 2020</i>).	34
Tabela 13. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2018 (<i>KRN 2021</i>). ..	35
Tabela 14. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2018 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2021</i>).	35
Tabela 15. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (<i>PKPO 2021</i>).....	36
Tabela 16. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca” w latach 2017-2019 (<i>JGP NFZ 2021</i>).....	37
Tabela 17. Liczba chorych z rakiem płuca (ICD-10 C34) zakwalifikowanych w latach 2012-2017 do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (<i>AWA Alecensa 2018</i>).....	38
Tabela 18. Rozpowszechnienie cech molekularnych mających wpływ na wybór leczenia.	38
Tabela 19. Udział chorych z poszczególnymi zakresami ekspresji PD-L1 wśród chorych na NDRP.	39
Tabela 20. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (<i>Śliwczyński 2019</i>).....	40
Tabela 21. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ 2021</i>).....	41
Tabela 22. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” w latach 2017-2019 (<i>JGP NFZ 2021</i>).....	41
Tabela 23. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (<i>Łazarski 2019</i>).....	41

Tabela 24. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2021).....	42
Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2021).....	43
Tabela 26. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (ZUS 2021).	43
Tabela 27. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2021).	44
Tabela 28. Zasady prowadzenia leczenia systemowego I linii u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 < 1% bez mutacji aktywujących (NCCN 7.2021).	55
Tabela 29. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg NCCN (NCCN 7.2021).	56
Tabela 30. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg ASCO (ASCO 2021).	59
Tabela 31. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg NICE Pathways (NICE 2021).	61
Tabela 32. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg ESMO (ESMO 2020).	63
Tabela 33. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg AIOM (AIOM 2019).	64
Tabela 34. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg SEOM (SEOM 2018).	65
Tabela 35. Terapie zalecane w I linii u chorych na NDRP z wykrytymi zmianami molekularnymi wg IASLC (IASLC 2016).	65
Tabela 36. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych.	69
Tabela 37. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021).	76
Tabela 38. [REDAKOWANE]	91
Tabela 39. [REDAKOWANE]	93
Tabela 40. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).....	98
Tabela 41. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w ocenianym wskazaniu.	117
Tabela 42. Porównanie kryteriów kwalifikacji chorych na NDRP do leczenia pembrolizumabem w monoterapii w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 21/10/2021) oraz do leczenia atezolizumabem w monoterapii w ramach wnioskowanego programu lekowego.....	120

Tabela 43. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	124
Tabela 44. Kryteria PICOS.....	125
Tabela 45. Opis komparatora – Keytruda (pembrolizumab).....	130
Tabela 46. Schematy chemioterapii stosowane w badaniu <i>IMpower110</i>	143
Tabela 47. Aktualnie obowiązujący program lekowy (<i>MZ 21/10/2021</i>).....	144
Tabela 48. [REDAKTOWANE].....	
[REDAKTOWANE].....	181
Tabela 49. Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)</i> ” (załącznik B.6 do Obwieszczenia <i>MZ 21/10/2021</i>).....	188
Tabela 50. Siła rekomendacji w wytycznych <i>Italian Association of Medical Oncology</i> (AIOM).....	191
Tabela 51. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</i> (PTOK).....	191
Tabela 52. Kategorie rekomendacji w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).	191
Tabela 53. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO).	192
Tabela 54. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM).	192

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (<i>Krzakowski 2021</i>)	18
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (<i>Krzakowski 2021</i>).....	21
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (<i>Krzakowski 2021</i>).	22
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (<i>Krzakowski 2021</i>).	23
Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (<i>Krzakowski 2021</i>).	46

Piśmiennictwo

- Abernethy 2017** Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PloS One* 12(6):e0178420.
- AIOM 2019** Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;146:102858.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Alecensa 2018** Analiza wpływu na budżet. ALEKTYNIB (ALECENSA®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków, wrzesień 2018. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVVOY®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- ASCO 2021** Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Moffitt PR, Phillips T, Riely GJ, Rosell R, Schiller JH, Schneider BJ, Singh N, Spigel DR, Tashbar J, Masters G. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1040-1091. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021 Aug 1;39(22):2520.
- ASCO/OH 2020** Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Phillips T, Riely GJ, Robinson AG, Rosell R, Schiller JH, Singh N, Spigel DR, Stabler JO, Tashbar J, Masters G. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1608-1632.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist

- GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- AWMSG 2021** AWMSG. Atezolizumab (Tecentriq®). Reference numer: 4215. Date of issue: 22/04/2021. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq6/> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Bristol -Myers Aquibb 2015** Lung cancer ion the EU. Dostępne online pod adresem: <https://www.bms.com/content/dam/bms/us/english-social-share/Lung-Cancer-Global-EU-FINAL.pdf?linkId=15700872>. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Buja 2021** Buja, A., Rivera, M., De Polo, A., Brino, E.d., Marchetti, M., Scioni, M., Pasello, G., Bortolami, A., Rebba, V., Schiavon, M., Calabrese, F., Mandoliti, G., Baldo, V. and Conte, P. (2021), Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thorac Cancer*, 12: 13-20. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13616>
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tecentriq® final recommendation. Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_atezolizumab_tecentriq_nsclc_fn_rec.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- ChPL Keytruda 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- ChPL Tecentriq® 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- De Castro 2017** Castro J de, Tagliaferri P, Lima VCC de, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X, Kothari S, Burke T, Myeong H, Grattan A, Lee DH. (2017) Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *European Journal of Cancer Care* 26(6)
- Dietel 2019** Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019;134:174-179.
- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.

- Dziadziuszko 2019** Dziadziuszko R, Krzakowski M. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nojszewska E. Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Dostępne online pod adresem: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- EPAR 2021** European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Tecentriq®. EMA/275323/2021. 25 March 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- ESMO 2020** ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Griesinger 2021** Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M; CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer. 2021 Feb;152:174-184. Erratum in: Lung Cancer. 2021 Jul;157:167.
- HAS 2018** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 30 mai 2018. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- HAS 2020** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 20 Mars 2020. Atezolizumab. Tecentriq® 840 mg, solution à diluer pour perfusion. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_AvisDef_CT18206&18149.pdf. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Herbst 2020** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, Deng Y, Kuriki H, Wen X, McClelland M, Mocchi S, Jassem J, Spigel DR. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346. PMID: 32997907.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- IARC 2020** Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&popula-

- tions=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- IASLC 2016** Tan DS, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, Yung RC, Wistuba II, Yatabe Y, Unger M, Mack PC, Wynes MW, Mitsudomi T, Weder W, Yankelevitz D, Herbst RS, Gandara DR, Carbone DP, Bunn PA Jr, Mok TS, Hirsch FR. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):946-63.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 05/2021) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Immuno-onkologia.pl 2020** Nowości w raku płuca na styczniowej liście refundacyjnej. Komentarz eksperta. 22 grudzień 2020. Dostępne online pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/nowosci-w-raku-pluca-na-styczniowej-liscie-refundacyjnej-komentarz-eksperta/>. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Innowo 2021** Innowo 2021. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%20P%20C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Interpelacja nr 7145 2020** Interpelacja nr 7145 do ministra finansów, ministra zdrowia w sprawie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). IX kadencja. Sejm RP. Dostępne online pod adresem: <https://www.sejm.gov.pl/Sejm9.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=BQ9DQZ>. Data ostatniego dostępu: 07.09.2021 r.
- IQWiG 2021** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-69. Version: 2.0. Stand: 10.09.2021. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Jassem 2021** Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. 2021;16(11):1872-1882.
- Jassem 2021a** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków; 2021.
- JGP NFZ 2021** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Krzakowski 2007** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, Reinfuss M, Olszewski W, Ramlau R, Kowalski D, Konopa K, Jassem J, Jankowska R, Kozielski J, Wojtukiewicz M, Drosik K, Koralewski P. Small-

- cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 20017; 3(1): 1–7.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
- Krzakowski 2021** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Langer 2016** Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L; KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497-1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27745820; PMCID: PMC6886237.
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 25-34.
- Marchetti 2017** Marchetti A, ROS1 Gene Fusion in Advanced Lung Cancer in Women: A Systematic Analysis, Review of the Literature, and Diagnostic Algorithm. *JCO Precision Oncology (IF)*, Pub Date : 2017-11-01, DOI: 10.1200/po.16.00010
- McKay 2016** McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Smallcell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clinical Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
- Moore 2019** Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: *American Journal of Clinical Oncology* 42(3):292–297.
- MZ 08/01/2021** 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
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku.
- NCCN 7.2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2021 – October 29, 2021.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) for 1L NSCLC. HTA ID: 21012. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-hta-id-21012/>. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- NICE 2020** NICE. Single Technology Appraisal. Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID1678]. Committee Papers. Spetember 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/evidence/committee-papers-pdf-9135715213> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.

- NICE 2021** NICE Pathways. Lung cancer overview. NICE Pathway last updated: 08 September 2021
Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/lung-cancer-overview.xml&content=view-index>
Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- NICE 2021a** NICE. Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA705]. Published: 02 June 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- PKPO 2021** Rak płuca -2021. Leczenie farmakologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Ramlou 2017** Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5611-5618. doi: 10.3892/ol.2017.6907. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29113190; PMCID: PMC5656037.
- Reinmuth 2013** Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 14(1):139.
- SEOM 2018** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):3-17.
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Atezolizumab (Tecentriq®)-Full-SMC2379. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2379/> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Sugimura 2007** Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2):409–417; discussion 417-418.
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzencanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wojcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.
- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Śliwczyński 2019** Śliwczyński A. Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca/populacja I koszty bezpośrednie w Polsce w latach 2012; 2015; 2017. W: Nojszewska E. Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Dostępne online pod adresem: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Po-

well CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243-1260.

- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010
- WHO 2020** World Health Organization. Ranking (Lung), estimated number of new cases in 2020, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=ranking&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res*. 2018 May;46(5):1876-1883. doi: 10.1177/0300060517750976. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29552952; PMCID: PMC5991232.
- Xia 2019** Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist*. 2019 Feb;24(Suppl 1):S31-S41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05. PMID: 30819829; PMCID: PMC6394772.
- ZUS 2021** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> Data ostatniego dostępu: 10.11.2021 r.