

Analiza Problemu Decyzyjnego

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, w których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 października 2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	15
2.2 Rozpoznanie	18
2.3 Przebieg naturalny i rokowanie	31
2.4 Obraz kliniczny.....	33
2.5 Epidemiologia	35
2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	41
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	46
2.8 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	47
2.8.1 Wytyczne kliniczne	51
2.8.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	51
2.8.1.2 National Comprehensive Cancer Network.....	53
2.8.1.3 National Cancer Institute	55
2.8.1.4 European Society of Medical Oncology	56
2.8.1.5 American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario	57
2.8.1.6 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	57
2.8.1.7 Spanish Society of Medical Oncology	58
2.8.1.8 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	59
2.8.2 Finansowanie leczenia NDRP w Polsce.....	65
2.8.3 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	67
3 Wybór populacji docelowej.....	68
4 Liczebność populacji docelowej	72
5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq (atezolizumab)	83
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	85
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	102
6 Rekomendacje agencji HTA.....	103

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

6.1	Rekomendacje AOTMiT	103
6.2	Rekomendacje zagraniczne	103
7	Dobór komparatorów.....	108
8	Dobór punktów końcowych	111
9	Zakres analiz.....	113
9.1	Analiza kliniczna.....	113
9.2	Analiza ekonomiczna	115
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	116
10	Załączniki.....	118
10.1	Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM v.7.....	118
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	119
10.3	Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	123
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	127
10.5	Wnioskowany program lekowy	156
10.6	Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego.....	160
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	163
	Spis Tabel.....	164
	Spis Wykresów	167
	Piśmiennictwo	168

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</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>
ATEZO	Atezolizumab
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cTNM	Stopień zaawansowania nowotworu określony klinicznie
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.</i>
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	Szacowane przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</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>)
FCR	Lęk przed nawrotem choroby nowotworowej (z ang. <i>Fear of Cancer Recurrence</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>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</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>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
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>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pTNM	„Patologiczny” stopień zaawansowania
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>)
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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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) jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji w genie *EGFR* ani rearanżacji genu *ALK*, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szacuje się, że w 2020 roku raka płuc zdiagnozowano u 2,2 miliona osób na świecie, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów. W Polsce rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (22 271 nowych przypadków w 2019 r.) i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (23 107 zgonów w 2019 r.). Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 80-85% przypadków zachorowania na raka płuca.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%.

U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%.

Poprawę tych wyników uzyskuje się, stosując leczenie adjuwantowe. Należy jednak zauważyć, że stosowana obecnie standardowo chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny wykazuje umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia względem wyłącznej obserwacji tj. o 4-5%.

Objęcie refundacją atezolizumabu w monoterapii pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych dla chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 o leczenie adjuwantowe. Poszerzenie programu lekowego w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentów, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia pacjentów i poprawy jakości ich życia.

Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciąło monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej (jak również Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii) jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK* (*ChPL Tecentriq® 2022*).

Z kolei na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, podobnie jak Meksyku, Chin i Japonii, wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie adjuwantowe po resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II-IIIa, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (*FDA Tecentriq® 2022*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, są definiowani jako pacjenci w stadium II - IIIa zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*). W badaniu rejestracyjnym *IMpower-010* wysokie ryzyko nawrotu było definiowane jako: guz o wielkości ≥ 5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy,

opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne, co odpowiada stadium II-IIIa (populacja wyróżniona do głównej oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w protokole badania) zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*).

Zgodnie z wnioskowanymi zapisami do programu lekowego (pełna treść w załączniku 10.5) będą włączani pacjenci spełniający poniższe kryteria:

- wiek powyżej 18 r.ż
- niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium;
- wysokie ryzyko nawrotu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- [redacted];
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem;
- nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*;
- dobry stan sprawności (0-1 wg wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG).

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.

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), w ramach którego nie jest jednak objęte finansowaniem leczenie adjuwantowe.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP można zastosować leczenie systemowe – atezolizumab lub ozymertynib lub chemioterapię.

Według wytycznych klinicznych terapia ozymertynibem dedykowana jest pacjentom

w stadiach zaawansowania IB (T2a, N0), IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) i IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym wg klasyfikacji TNM v.8 (NCCN 5.2022) lub w stadiach IB-IIIa wg klasyfikacji TNM v.8 (ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2022) lub IIA-IIIa wg klasyfikacji TNM v.7 (ASCO-CCO 2022), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję *L858R* (NCCN 5.2022). Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) był oceniany przez AOTMiT w 2022 r. w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III wg klasyfikacji TNM v.8, z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* (AOTMiT Tagrisso 18/2022). W chwili obecnej lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych (MZ 22/08/2022). Ponieważ w przypadku atezolizumabu w leczeniu uzupełniającym zarówno wskazania rejestracyjne jak i wnioskowany program lekowy zakłada wymóg nieobecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, należy wskazać, że lek Tagrisso nie będzie stanowił właściwego komparatora.

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania w chemioterapii adjuwantowej, przy czym wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na pochodnych platyny, a zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (Krzakowski 2022). Również niemieccy i hiszpańscy eksperci zalecają chemioterapię adjuwantową po resekcji R0 w stopniach II-III (DGHO 2021, SEOM 2018) i w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka (DGHO 2021). Z kolei eksperci ESMO zalecają by kwalifikować do niej głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III, można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (ESMO 2021). Według wytycznych ASCO-CCO chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA (ASCO-CCO 2022). Wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana już u pacjentów w stopniu IB (NCCN 5.2022). W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odnieszono się do stosowania leczenia adjuwantowego atezolizumabem w kontekście zastępowania chemioterapii adjuwantowej. Obydwa aspekty standardowej opieki nad pacjentami z NDRP są wyraźnie rozdzielone. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że wnioskowany program lekowy zakłada leczenie chorych, u których w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia atezolizumabem ukończono 1-4 cykle chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny, co jest zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego dla leku Tecentriq®. Wskazuje to jasno, że chemioterapia adjuwantowa również nie jest właściwym komparatorem dla atezolizumabu.

Komparatorem dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP, po całkowitej resekcji i leczeniu uzupełniającym opartym na związkach platyny, jest uważana obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia), czyli najlepsza opieka medyczna (BSC) i ewentualnie

placebo celem zaślepienia podawania atezolizumabu.

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 6.3 (Higgins 2022).

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*)** –
 - wiek powyżej 18 r.ż
 - niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- wysokie ryzyko nawrotu [redacted];
 - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem;
 - nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*;
 - dobry stan sprawności (0-1 wg wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG).
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – **atezolizumab (ATEZO) w monoterapii** w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO)
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite (OS – *overall survival*), przeżycie wolne od choroby (DFS – *disease-free survival*), wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – *patient-reported outcomes*): jakość życia, objawy związane z chorobą, bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji

z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych 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 Północnej (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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 leczenia adjuwantowym 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 leczeniu adjuwantowym 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

**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) jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji w genie *EGFR* ani rearanżacji *ALK*, 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 2022).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ICD-10 2019) oraz ICD-11 (ICD-11 2022).

ICD-10	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

ICD-10	Rozpoznanie
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc
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 2021, Travis 2015*).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
	rak drobnokomórkowy
rak niedrobnokomórkowy	rak płaskonabłonkowy
	rak gruczołowy
	rak wielkokomórkowy
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki z gruczołów typu śliniankowatego
	raki pleomorficzne z różnicowaniem rzeżakomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego
	rakowiaki
nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy mezenchymalne
	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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2022).

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 neuroendokrynne	<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 neuroendokrynnokomórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakiowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakiowaty 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	

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 2022*).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (*Krzakowski 2022*). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej (*Jassem 2021*).

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 2021*).

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 2021*).

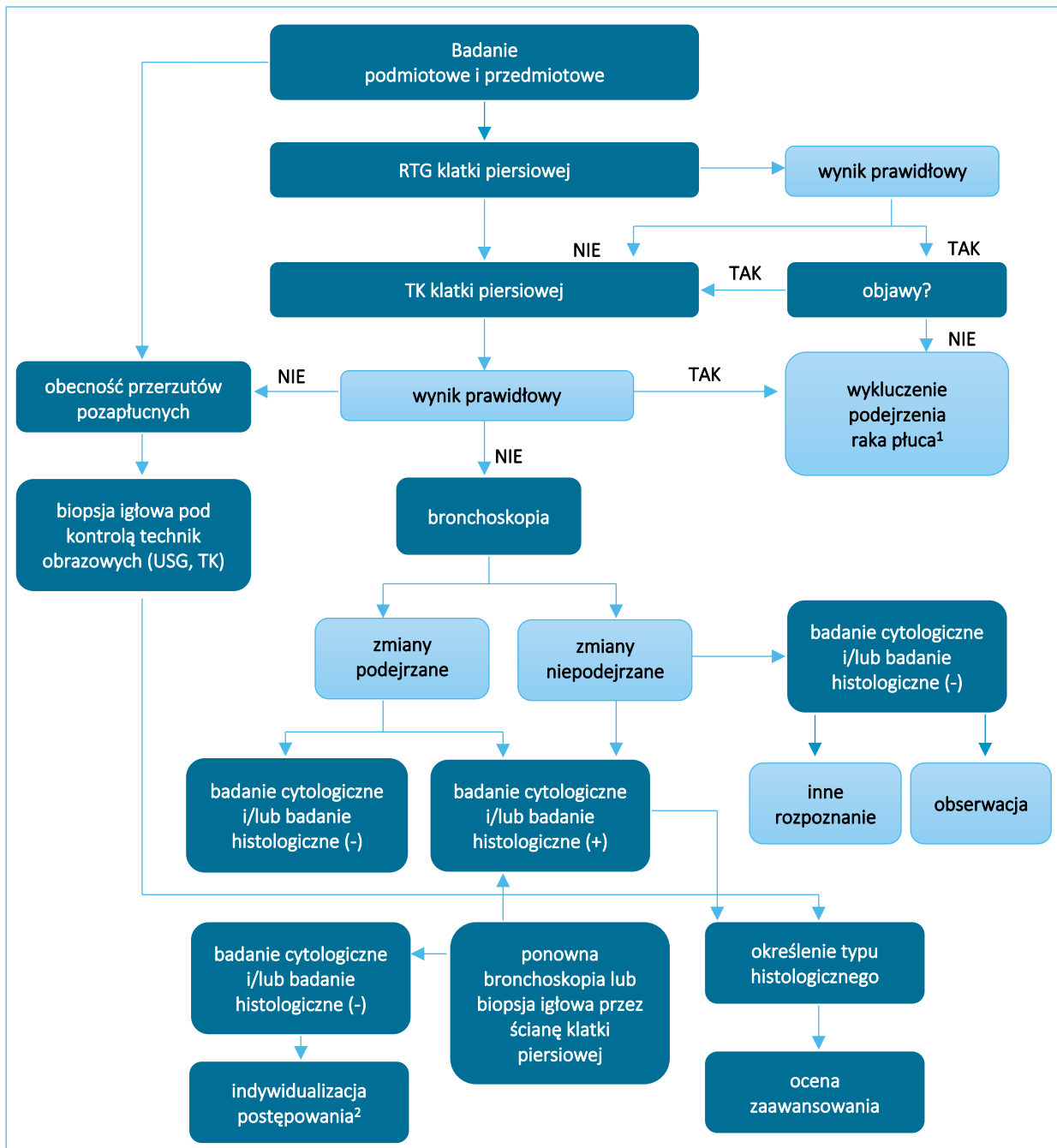
2.2 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Wykres 1) (*Krzakowski 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2022).



1 – w niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania np. kwalifikowanie do bronchoskopii chorych z sugestywnymi objawami klinicznymi (krwiotłucie) 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 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w **badaniu przedmiotowym** układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (Krzakowski 2022). 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 2022).

Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłosu opukowego lub szmeru płęcherzykowego oraz osłabienie szmeru płęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęętym oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych) objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru płęcherzykowego) 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 2021).

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 w kościach; badania należy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodniej i bocznej pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach 	<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 się biopsję przez ścianę oskrzela lub przetyku odpowiednio pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS) lub wewnątrzprzetykowej (EUS)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<p>chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<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 2022).

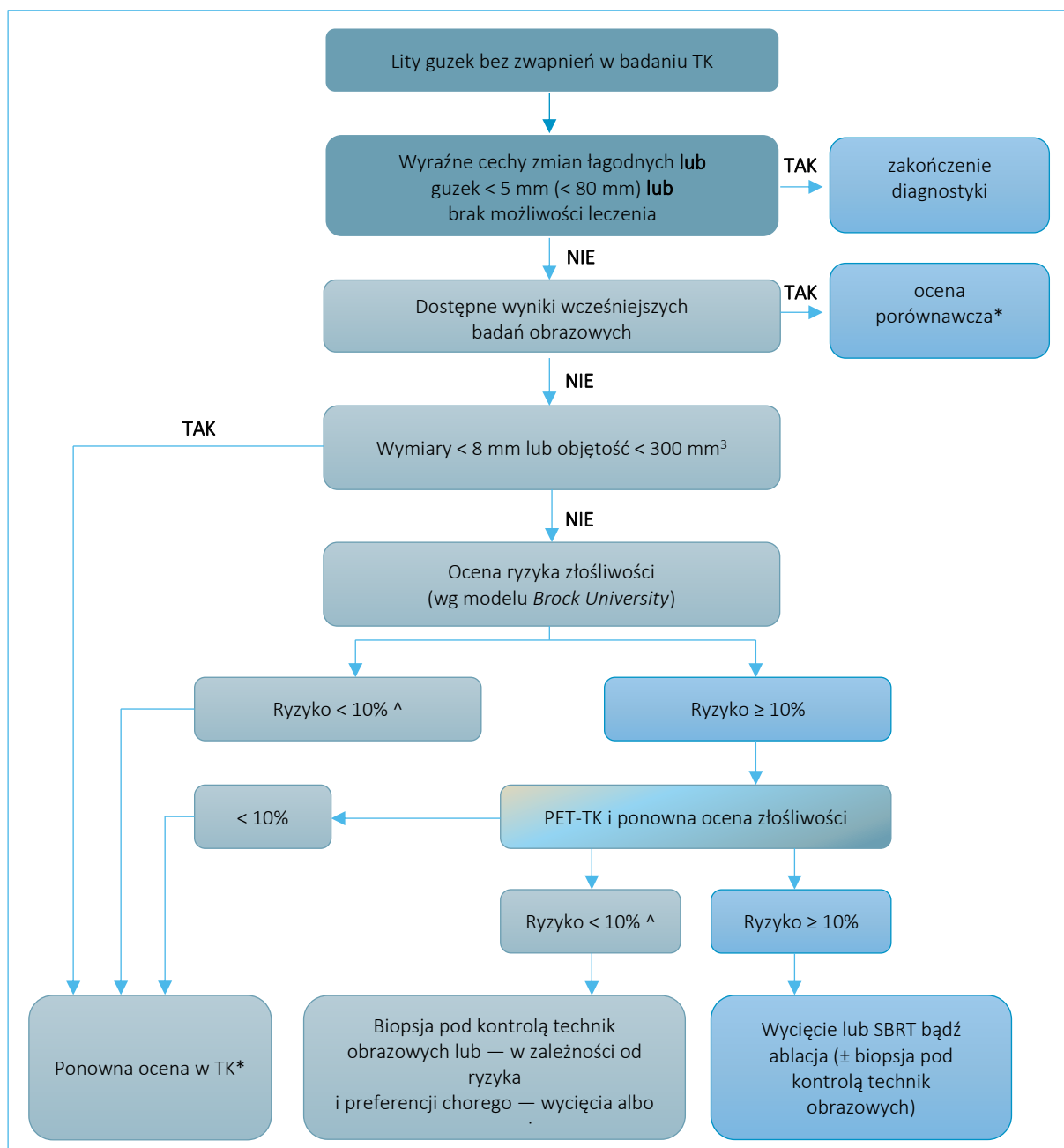
Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki 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 2022).

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 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).



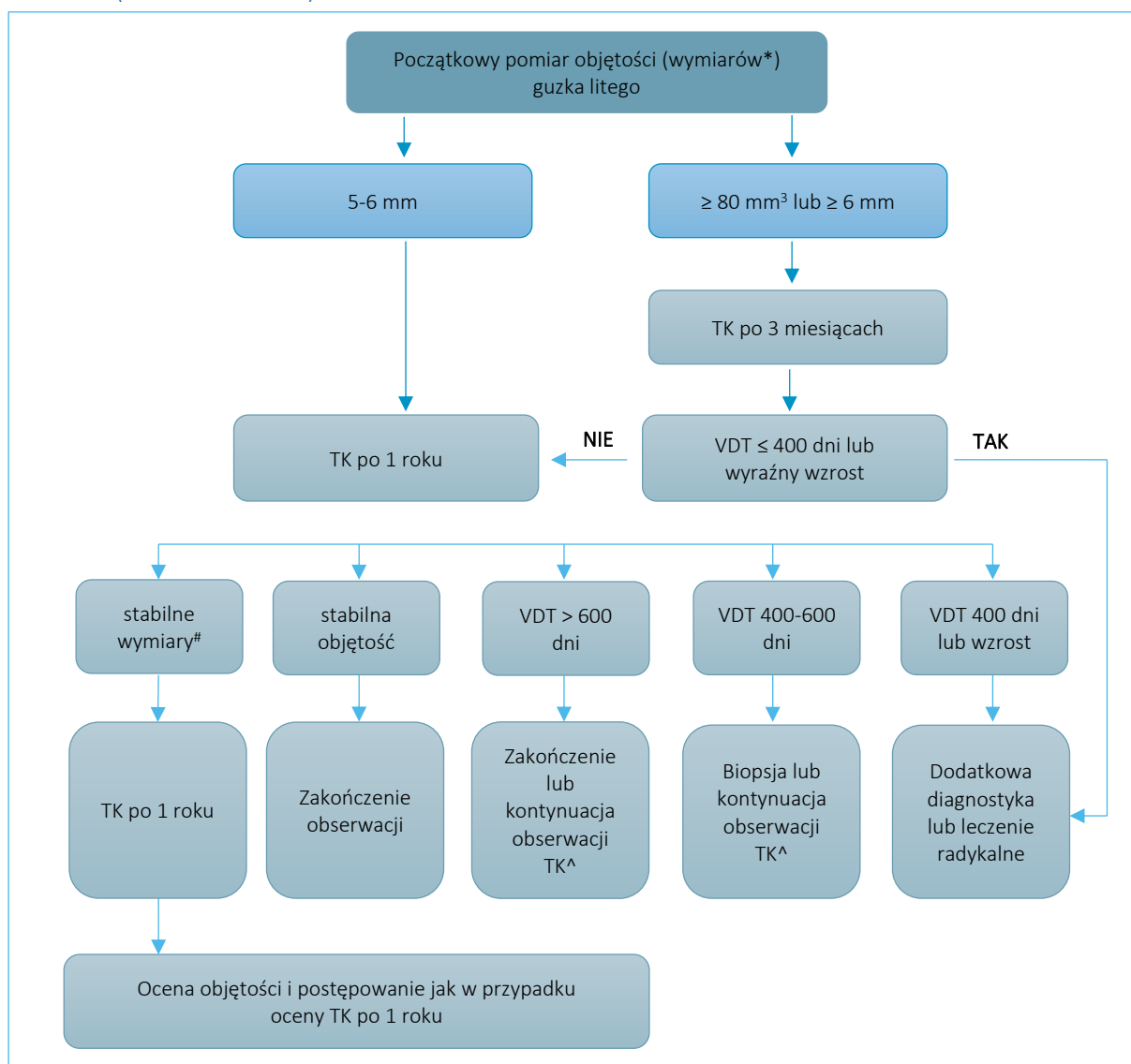
* według wskazówek przedstawionych na Wykres 3;

^ 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; SBRT — radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiation therapy*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (Krzakowski 2022).



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

Na podstawie manualnego pomiaru dwóch wymiarów (2D);

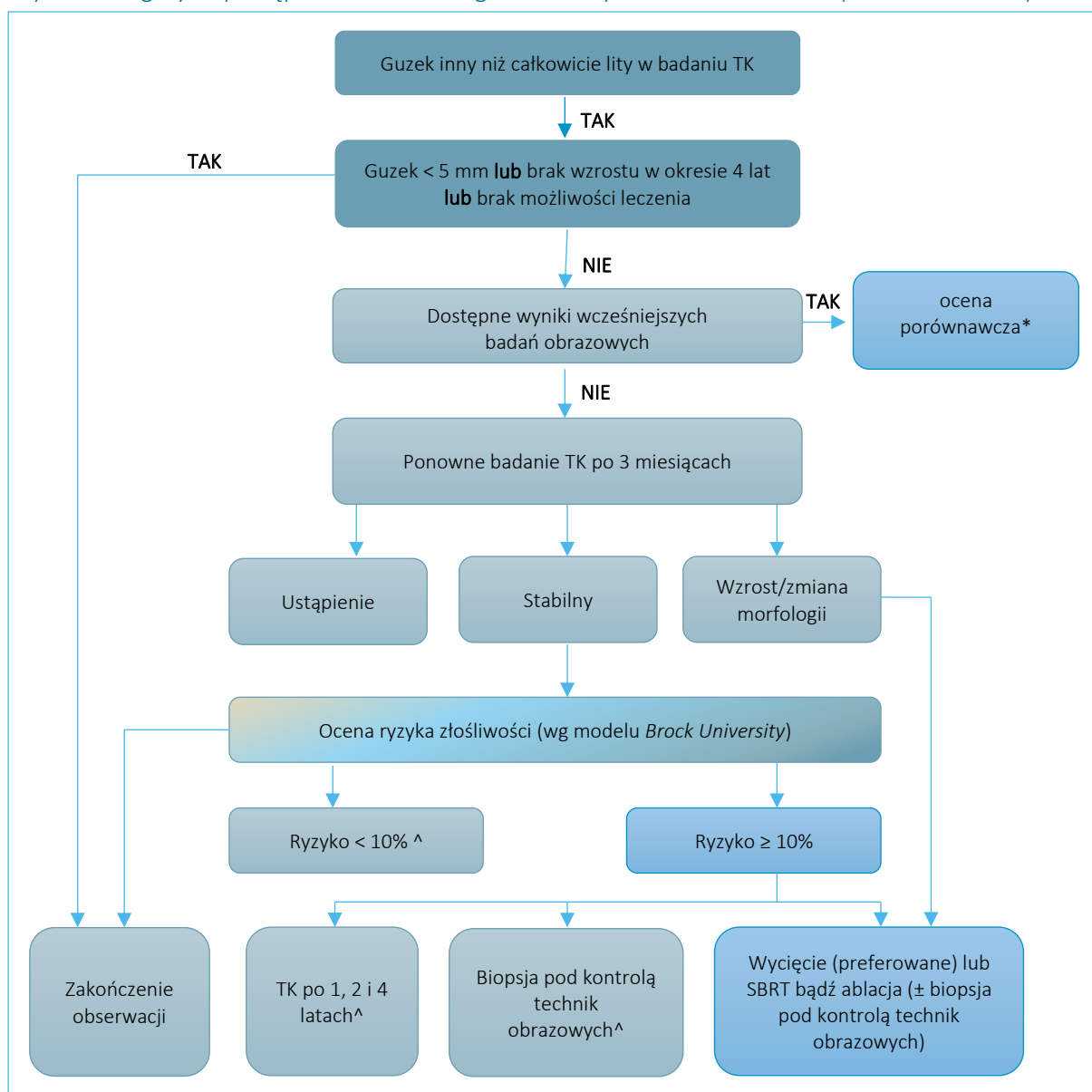
^ W zależności od preferencji osoby badanej;

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (Krzakowski 2022).



* 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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 2022).

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 jednocześnie 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 2022).

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 2021).

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 2022).

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 2022).

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 2022).

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 2017 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Jassem 2021).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Nie ma cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny(<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, w badaniu bronchoskopowy nie nacieka oskrzela głównego
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤ 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	– przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersia – przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Cecha	Objaw
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jakie opłucnej lub w jamie osierdzia
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatka piersiową)
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. - (Jassem 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 miąższu 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 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 8. Klasyfikacja pTNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Bychkov 2022).

pT – guz pierwotny	
pTX	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
pT0	Nie ma cech guza pierwotnego
pTis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>),
pT1mi	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny
pT1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm
pT1b	Guz o największym wymiarze > 1 cm, ale ≤ 2 cm
pT1c	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale ≤ 3 cm
pT2	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale niedochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
pT2a	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 4 cm
pT2b	Guz o największym wymiarze > 4 cm, ale ≤ 5 cm
pT3	Guz o największym wymiarze > 5 cm, ale ≤ 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
pT4	Guz o największym wymiarze > 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
pN – regionalne węzły chłonne	
pNX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych w badaniu patologicznym (np. ze względu na wcześniejszą limfadenektomię lub też limfadenektomia nie została wykonana).
pN0	W badaniu histologicznym nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych.
pN1	Przerzuty do węzłów chłonnych okołoskrzelowych po tej samej stronie, do węzłów chłonnych wnękowych po tej samej stronie lub do węzłów chłonnych śródplucnych
pN2	Przerzut w węzle chłonnym śródpiersiowych lub podostrogowym po tej samej stronie
pN3	Przerzuty w węzłach chłonnych pachy lub przerzuty w węzłach podobojczykowych lub przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych
pM – przerzuty odległe	
pM0	Brak przerzutów odległych
pM1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

pM1b Pojedynczy przerzut poza klatką piersiową w jednym narządzie (w tym w jednym węźle nieregionalnym)

pM1c Wiele przerzutów poza klatką piersiową w jednym narządzie lub w wielu narządach

Należy mieć na uwadze, że w badaniach klinicznych często posługiwano się starszą wersją klasyfikacji, tj. wersją 7 (którą przedstawiono szczegółowo w załączniku 10.1). W klasyfikacji TNM wersja 8 w porównaniu do wersji 7 zmniejszył się wymagany rozmiar guza dla kilku kategorii T oraz wprowadzono kilka nowych podkategorii opartych na jego patologii. Z T1 wydzielono trzy podgrupy na podstawie rozmiaru guza (T1a ≤ 1 cm, T1b >1 cm do ≤ 2 cm, T1c >2 cm do ≤ 3 cm). Podział ten jest również kontynuowany w T2 (T2a >3 cm do ≤ 4 cm, T2b >4 cm do ≤ 5 cm), T3 (>5 cm do ≤ 7 cm) i T4 (>7 cm). Kategoria T2 została dodatkowo wzbogacona o cechy uprzednio pozwalające na klasyfikację jako T3 tj. niedodma/zapalenie płuc i/lub zajęcie oskrzela głównego, niezależnie od odległości od oskrzela głównego. Wprowadzono również nowe kategorie M dotyczące przerzutów poza obszar klatki piersiowej. Nowa klasyfikacja pozostawiła kategorię N bez zmian (ESMO 2017).

W poniższej tabeli podsumowano różnice pomiędzy obiema wersjami klasyfikacji TNM. Niebieskim kolorem wyróżniono stadia, których klasyfikacja uległa zmianie lub które zostały wprowadzone w klasyfikacji TNM v.8, natomiast czerwoną obwiednią wyróżniono populację pacjentów włączonych do próby *IMpower-010* zdefiniowaną jako pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu (II-IIIa wg TNM v.7).

Tabela 9. Porównanie wersji 7 i 8 klasyfikacji TNM (na podstawie *Detterbeck 2018, Goldstraw 2016, Lyons 2017*)*.

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 ≤ 1 cm	T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 $>1-2$ cm	T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 $<2-3$ cm	T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>3-4$ cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>4-5$ cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 $>5-7$ cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 naciekający	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 >7	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 przepona	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 oskrzela 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 oskrzela 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b pojedyncza zmiana	M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c wiele zmian	M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

W badaniu rejestracyjnym *IMpower-010* populację pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowano jako chorych: z guzem o wielkości ≥ 5 cm; lub guzami dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzami inwazyjnymi dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przetyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzami obejmujące oskrzele główne. Byli to więc pacjenci w stadium II-IIIa zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*).

2.3 Przebieg naturalny i rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

W tabeli poniżej podsumowano odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.8 (*Goldstraw 2016*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 9. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.8 (Goldstraw 2016).

Stadium zaawansowania wg TNM v.8	Odsetek przeżyć 2-letnich	Odsetek przeżyć 5-letnich
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	36%
IIIB	44%	26%
IIIC	24%	13%
IVA	23%	10%
IVB	10%	0%

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10% (AOTMiT Tecentriq 2022).

Uważana za obecny standard leczenia chorych na wczesnego NDRP (stadia IB przy wielkości guza ≥ 4 cm do IIIA) poddanych całkowitej resekcji chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny wykazuje umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia względem wyłącznej obserwacji tj. o 4-5% (Felip 2021). Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania obserwacyjnego LuCaBIS prowadzonego na terenie Francji, Niemiec i Wielkiej Brytanii spośród 402 chorych na NDRP w stadiach IB-III A leczonych chemioterapią adjuwantową (zwykle w schemacie cisplatyna+winorelbina) poddawanych obserwacji w okresie o medianie 26 miesięcy 33% doświadczyło nawrotu choroby (Chouaid 2018).

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy (AOTMiT Tecentriq 2022). Zgodnie z badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków AOTMiT w ramach analizy weryfikacyjnej dla leku Tecentriq® w oparciu o dane NFZ zgromadzone w bazie SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10 przeżycie 7-letnie wśród polskich chorych na raka płuca wynosi od 7,24% do 27,15%, w zależności od przyjętej metody oszacowania (AOTMiT Tecentriq 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

2.4 Obraz kliniczny

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo (Krzakowski 2022). 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 10) (Krzakowski 2022, Jassem 2021).

Tabela 10. Objawy raka płuca (Krzakowski 2022, Jassem 2021).

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 przewlekle 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 2021).

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 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 nadbrzuchu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (*Jassem 2021*).

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 11. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (*Jassem 2021*).

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 wsierdzia
hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość • rozsiane krzepnięcie wewnątrznacyniowe (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,

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (*Jassem 2021*).

2.5 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 płuca 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 12. 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 płuca 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 13. 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Region	Chorobowość 5-letnia	Umieralność	Zapadalność
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 2019 r. odnotowano 22 271 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 107 zgonów z powodu tego rozpoznania.

Tabela 14. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2019 (KRN 2022).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
zachorowania										
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747	7 801	8 469
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798	13 425	13 802
łącznie	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545	21 226	22 271
zgony										
kobiety	7 635	7 475	7 349	6 647	6 434	6 255	6 161	7 825	8 076	8 205
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902
łącznie	23 822	23 436	23 531	22 628	22 261	22 493	22 338	23 324	23 695	23 107

W Polsce rak tchawicy, oskrzela i płuca (C33+C34) stanowił 16,1 % wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9,9 % – u kobiet oraz były przyczyną 27,4 % wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,9 % – u kobiet. Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce (KRN 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 15. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2019 roku w podziale na płeć (KRN 2022).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
ogółem	58,02	40,53	60,20	41,23
mężczyźni	74,33	58,08	80,25	62,66
kobiety	42,74	27,60	41,40	25,78

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 2022).

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 16. 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 (AWA) 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

w oparciu o 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 częstości występowania tego pierwszego (Krzakowski 2022). 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 2022).

W AWA dla produktu leczniczego Tagrisso zaprezentowano również oszacowanie liczebności pacjentów z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Na podstawie opinii eksperckich liczebność ta zawiera się w granicach 18 500-19 500 przypadków (AWA Tagrisso 2021). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba pacjentów z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce wg opinii ekspertów (AWA Tagrisso 2021).

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
rak płuca u osób dorosłych	± 23 000 (źródło: KRN)	22 271 (źródło: KRN 2019 i dane własne)	ok. 22 500 (źródło: KRN, Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny)
pierwotny niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	± 19 500 (źródło: ± 85% wszystkich raków płuca)	18 931 (źródło: KRN 2019 i dane własne- 15%)	ok. 18 500 (źródło: KRN, Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny)

Zgodnie z danymi z 2018 r., w ramach programów lekowych B.6. i B.63. (dedykowanych chorym na NDRP)¹ leczonych było łącznie 1 618 pacjentów, tj. ok. 2,5% wszystkich leczonych chorych na raka płuca (PKPO 2021).

¹ do lipca 2019 r. afatynib i nintedanib były refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu” (załącznik B.63 do Obwieszczenia MZ)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 18. 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” (załącznik B.63 do Obwieszczenia MZ); 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” (załącznik B.63 do Obwieszczenia MZ); 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 *Alecensa 2018*) zaprezentowano poniżej.

Tabela 19. 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Rok	Liczba pacjentów (unikalne PESEL)
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 20. 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 wielkokomórkowym (<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> (<i>AWA Tagrisso 2021, Dziadziuszko 2019</i>); • 50-80% chorych z progresują po początkowo skutecznej terapii TKI <i>EGFR</i> (<i>AWA 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 wczesnego NDRP

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 21. Udział chorych z poszczególnymi zakresami ekspresji PD-L1 wśród chorych na wczesnego NDRP.

Źródło	Rodzaj stosowanego testu	Populacja	≥ 50%	≥ 1%	< 1%
Felip 2021	SP263	II-IIIa wg TNM v.7; po resekcji	26,0%*	54,0%*	43,4%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie powyższych danych szacuje się odsetek chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% na 26%.

2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

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 22. 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

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 23. 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 24. 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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 25. 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
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 26. 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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).

Tabela 27. 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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 28. 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
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	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

Chorzy z rozpoznaniem raka płuca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C34 przyznano 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 29. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2021).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	13	7	6	-
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów stanowi jeden z aspektów oceny jego skuteczności. Ocenia się, że wśród chorych na wczesnego NDRP poddanych leczeniu chirurgicznemu dochodzi do dramatycznego pogorszenia jakości życia w porównaniu do populacji zdrowej. W momencie wypisu ze szpitala po przebytym zabiegu chirurgicznym chorzy na NDRP w stadiach I-III mieli znamienne wyższy wynik kwestionariusza HADS (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) służącego do oceny lęku i depresji w porównaniu z populacją zdrową. Rozpowszechnienie lęku wśród pacjentów z NDRP wzrosło do 49,6% w porównaniu do 13,8% wśród osób zdrowych, a depresji do 38,3% w porównaniu do 10,0% wśród osób zdrowych (Huang 2020).

Po zakończeniu leczenia wielu chorych na NDRP doświadcza lęku przed nawrotem choroby nowotworowej (z ang. *Fear of Cancer Recurrence*; FCR). Lęk przed nawrotem choroby jest definiowany

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

jako lęk pacjentów, że choroba będzie postępować wraz ze wszystkimi biologiczno-psycho społecznymi konsekwencjami lub że dojdzie do jej wznowienia. Jest to świadomy lęk pacjentów przed nawrotem choroby po okresie poprawy czy ustąpieniu objawów i stanowi jedno z najsilniejszych odczuć u chorych na nowotwory złośliwe (Lee 2020). Wysoki poziom FCR, podobnie jak w zaburzeniach lękowych, wywołuje cierpienie, pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych, jak również może uniemożliwiać planowanie przyszłości i odnalezienie poczucia sensu życia. Lęk przed nawrotem choroby nowotworowej wzmacnia również dolegliwości somatyczne, ale może także doprowadzić do zaburzeń depresyjnych. Lęk i depresja w przebiegu choroby nowotworowej powodują znaczne koszty psychologiczne i społeczne, zwiększają również ogólny koszt leczenia, dlatego celowe jest podjęcie leczenia psychologicznego.

2.8 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

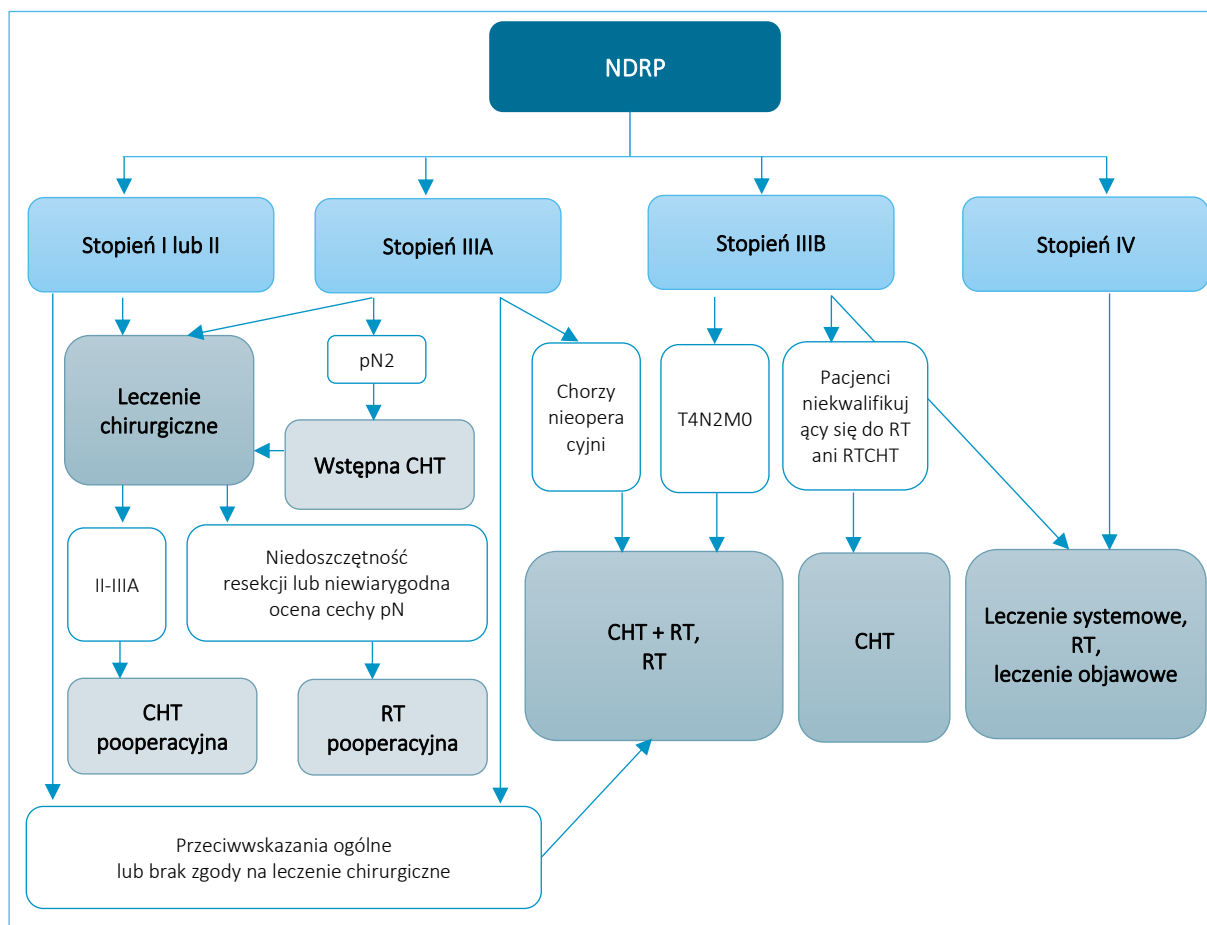
Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi leczenia raka płuca, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (Krzakowski 2022), leczenie chorych na NDRP powinno zostać zaplanowane przez zespół wielospecjalistyczny, obejmujący specjalistów z dziedziny torakochirurgii i radioterapii, onkologa klinicznego, 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (Krzakowski 2022).



U chorych w stopniu I-II oraz potencjalnie operacyjnych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego. U chorych w stopniu IIIA z cechą N2 tę metodę leczenia można rozważyć 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 rozważyć 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-krążeniowej. 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-krążeniowej mogą być

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 2022).

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 rozważyć 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 przetyku). Radiochemioterapię (szczególnie równoczesną) można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu 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)². W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje

² W cytowanych wytycznych (Krzakowski 2021) leczenie konsolidujące durwalumabem opisano jako zarejestrowane, lecz nier refundowane w Polsce; obecnie durwalumab we wspomnianym wskazaniu jest już refundowany (por. rozdz 2.8.2).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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. PW przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCHT zastosowanie znajdują paliatywna RT lub CHT (Krzakowski 2022).

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 2022).

Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywnymi 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 rearanzacji 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 2022).

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 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 2022).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na wczesnego NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem terapii stosowanych w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym). W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń uwzględniono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich tj. począwszy od roku 2018 r.

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

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2022;
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2022;
 - *National Cancer Institute* (NCI) – 2022;
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) – 2022;
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) – 2017, 2020 (*eUpdate*), 2021 (*eUpdate*);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Ontario Health—Cancer Care Ontario* (CCO) – 2021 (*rapid update*);
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* (DGHO) – 2021;
 - *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) – 2018.

W nawiasach kwadratowych podano siłę rekomendacji/stopień zaleceń. Klasyfikacje dowodów naukowych stosowane w poszczególnych dokumentach opisano w załączniku w rozdziale 10.1

Data ostatniego wyszukiwania: 03.10.2022 r.

2.8.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

W opublikowanych w 2022 r. wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazano, że u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego [I, A]. W przypadku cechy N1 przed

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

zakwalifikowaniem do resekcji konieczne jest wykluczenie cechy N2 za pomocą EBUS/EUS lub mediastinoskopii. U chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. Jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RCHT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej, napromienianie na podstawie bieżącego obrazowania) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy) [II, A]. Leczenie to można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności i bez istotnego ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego [II, A]. Rola stereotaktycznej RT w guzach zlokalizowanych przywnękowo jest nadal przedmiotem badań. W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię [II, A]. 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 (Krzakowski 2022).

Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji [III, B]. Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią [III, B] (Krzakowski 2022).

Chemioterapia pooperacyjna u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII [I, A]. 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). Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych (Krzakowski 2022).

W zaleceniach przytoczono również wyniki badania III fazy *ADAURA*, w którym porównano wartość pooperacyjnego leczenia ozymertynibem vs placebo u chorych na NDRP w stopniach IB–IIIA z mutacją aktywującą w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.), którzy przebyli resekcję mięszu płucnego (dopuszczalne było stosowanie CHT, którą otrzymało 60% chorych), z zaznaczeniem, że w przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej³ wyniki badania *ADAURA* będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu *EGFR* u chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego (Krzakowski 2022).

2.8.1.2 National Comprehensive Cancer Network

Zgodnie z opublikowanymi w marcu 2022 r. wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* leczenie adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca po przeprowadzonej resekcji należy prowadzić zależnie od stadium zaawansowania:

- w stadium IA (T1abc, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana jest obserwacja [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia [2B];
- w stadium IB (T2a, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka np. w przypadku guzów słabozróznicowanych, guzów > 4cm, zajęcia naczyń, zajęcia opłucnej trzewnej, po przeprowadzonej resekcji klinowej, u pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych [Nx]) [2A] i ozymertynib (u pacjentów z mutacją genu *EGFR* – delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R) [2A];

³ w chwili obecnej produkt leczniczy Tagrisso jest już zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB–IIIA z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (*ChPL Tagrisso 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia [2A];
- w stadium IIA (T2b, N0):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka) i **atezolizumab** lub ozymertynib (u pacjentów z mutacją genu *EGFR* – delecją w eksonie 19 lub substytucją *L858R*) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia [2A];
- w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana chemioterapia [1] i **atezolizumab** [2A] lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu *EGFR* – delecja w eksonie 19 lub substytucja *L858R*) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub równoległa radiochemioterapia [2A];
- w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2):
 - u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – rekomendowana chemioterapia [1] i **atezolizumab** [2A] lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu *EGFR* – delecja w eksonie 19 lub substytucja *L858R*) [2A] lub sekwencyjna chemioterapia i radioterapia do rozważenia [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A];
 - u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – rekomendowana równoległa radiochemioterapia [2A] (*NCCN 5.2022*).

W wytycznych wskazano populacje, w których wskazane powyżej terapie systemowe są zarejestrowane i ich zalecane dawkowanie:

- atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie do roku wskazany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

resekcji w stadiach zaawansowania IIB-IIIa lub wysokiego ryzyka IIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy otrzymali wcześniej leczenie adjuwantowe

- ozymertynib w dawce 80 mg dziennie w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji w stadiach zaawansowania IB-IIIa z mutacją genu *EGFR* (delecja eksonu 19, *L858R*) %, którzy otrzymali wcześniej leczenie adjuwantowe lub którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny (*NCCN 5.2022*).

W tabeli poniżej wskazano rekomendowane schematy do stosowania w ramach leczenia adjuwantowego.

Tabela 30. Schematy CHT rekomendowane w ramach leczenia adjuwantowego (*NCCN 5.2022*).

Schematy*:	
preferowane	<ul style="list-style-type: none"> • rak niepłaskonabłonkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; pemetreksed 500 mg/m² dzień 1., co 21 dni, 4 cykle [2A]; • rak płaskonabłonkowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; gemcytabina 1250 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ cisplatyna 75 mg/m² dzień 1.; docetaksel 75 mg/m² dzień 1., co 21 dni, 4 cykle [2A];
inne zalecane	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna 50 mg/m² dni 1. i 8.; winorelbina 25 mg/m² 1., 8., 15. i 22, co 21 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 100 mg/m² dzień 1.; winorelbina 30 mg/m² 1., 8., 15. i 22, co 28 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 75–80 mg/m² dzień 1.; winorelbina 25–30 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; • cisplatyna 100 mg/m² dzień 1.; etopozyd 100 mg/m² dni 1–3, co 28 dni, 4 cykle [2A];
użyteczne w specjalnych okolicznościach	<ul style="list-style-type: none"> • schematy CHT dla pacjentów z chorobami współistniejącymi lub z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny : <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna AUC 6 dzień 1; paklitaksel 200 mg/m² dzień 1, co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ karboplatyna AUC 5 dzień 1; gemcytabina 1000 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni, 4 cykle [2A]; ○ karboplatyna AUC 5 dzień 1; pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 w przypadku raka niepłaskonabłonkowego, co 21 dni, 4 cykle [2A].

* wszystkie z wymienionych schematów można stosować z jednoczesną chemioterapią/radioterapią sekwencyjną.

2.8.1.3 National Cancer Institute

W opublikowanych w 2022 r. zaleceniach *National Cancer Institute* zaznaczono, że zastosowanie adjuwantowej chemioterapii u chorych z nowotworem w stadium IA i IB po całkowitej resekcji guza nie jest rekomendowane [1iiA] (*NCI 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W wytycznych opracowanych przez NCI podkreślono, że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie *EGFR* i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu adjuwantowemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby [1iDii] (NCI 2022).

2.8.1.4 European Society of Medical Oncology

Zgodnie z opublikowanymi w 2017 r. wytycznymi *European Society of Medical Oncology* preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z nowotworem w stadium I oraz II jest zabieg chirurgiczny [III, A] (ESMO 2017). Aktualizacja wytycznych z 2021 r. wskazuje, że chemioterapię adjuwantową należy zastosować u chorych po resekcji, w stadium zaawansowania określonym zgodnie z klasyfikacją TNM wersja 8 jako IIB oraz III [I, A]. Postępowanie to można rozważyć również u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [II, B]. Decyzja o leczeniu powinna zostać podjęta przez zespół wielodyscyplinarny, po uwzględnieniu chorób współistniejących, czasu jaki upłynął od operacji oraz stanu pooperacyjnego [V, A]. W ramach chemioterapii adjuwantowej rekomendowane jest stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z drugim lekiem [I, A]. W badaniach oceniano cisplatynę w skumulowanej dawce do 300 mg/m², podawaną w 3-4 cyklach. Gdy podawanie cisplatyny nie jest możliwe, karboplatyna jest akceptowaną alternatywą [IV, B]. Chociaż najczęściej ocenianym w badaniach schematem jest cisplatyna + winorelbina, inne połączenia, takie jak cisplatyna + gemcytabina lub docetaksel lub pemetreksed (tylko w przypadku gruczolakoraka) mogą być również wybierane [II, B]. Schemat karboplatyna + paklitaksel jest potencjalną opcją CHT dla T2bN0, stopień IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [IV, B] (ESMO 2021).

Ozymertynib jest wskazany w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją genu *EGFR* (delecja w eksonie 19 lub substytucja *L858R*) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A] (ESMO 2020, ESMO 2021).

W wytycznych przytoczono wyniki badania *IMpower-010*, w którym oceniano leczenie adjuwantowe atezolizumabem, wskazując na znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby vs BSC u chorych w stadiach II-IIIa bez względu na ekspresję PD-L1 ($p = 0,0205$) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ ($p = 0,0039$). Jednocześnie zaznaczono, że w chwili tworzenia wytycznych lek ten nie jest zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych (ESMO 2021). Należy jednak mieć na uwadze, że najnowsza ocena ESMO

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Magnitude of Clinical Benefit Scale dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (*ESMO 2022*), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych (*ESMO 2022a*).

2.8.1.5 American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario

Zgodnie z częściowo zaktualizowanymi w 2022 r. wytycznymi *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Ontario Health—Cancer Care Ontario* (CCO) opublikowanymi pierwotnie w 2017 r. chorym na NDRP w stadium IB ($3 < T \leq 4$ cm, NOM^4) i z mutacjami genu *EGFR* (delecja eksonu 19 lub *L858R*) zaleca się adjuwantowy ozymertynib [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. W tej grupie pacjentów nie zaleca się rutynowej chemioterapii opartej na cisplatynie i (lub) **atezolizumabu**. Zaleca się pooperacyjną ocenę multimodalności, w tym konsultację z lekarzem onkologiem, w celu oceny korzyści i ryzyka leczenia uzupełniającego u każdego pacjenta [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana] (*ASCO-CCO 2022*).

U wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA zalecana jest chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie. Adjuwantowy ozymertynib jest zalecany po chemioterapii u chorych na NDRP z mutacjami genu *EGFR*, niezależnie od statusu PD-L1. Adjuwantowy **atezolizumab** jest zalecany u wszystkich pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu *EGFR* [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (*ASCO-CCO 2022*).

2.8.1.6 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

W zaleceniach *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* z 2022 r. wskazano, że chemioterapia adjuwantowa spowodowała istotny wzrost 5-letnich przeżyć u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji R0, w stadium zaawansowania II-III i może być rozważana również w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Korzyści z chemioterapii

⁴ w wytycznych posługiwano się klasyfikacją NDRP TNM w wersji 7.

adiuwantowej nie ograniczają się do określonych grup wiekowych. Nie ma jednak wystarczających danych dotyczących pacjentów w wieku >75 lat (DGHO 2021).

Chemioterapia adjuwantowa powinna rozpocząć się 4-8 tygodni po operacji. Korzyści kliniczne zostały udowodnione tylko w przypadkach, gdy chemioterapia zostanie rozpoczęta w ciągu 60 dni od operacji. Chemioterapia adjuwantowa powinna składać się z kombinacji zawierającej cisplatynę, gdyż wartość schematów opartych o karboplatynę nie została prospektywnie udowodniona. Większość danych jest dostępnych dla skojarzenia cisplatyny i winorelbiny podawanego w 4 cyklach leczenia. W zależności od choroby współistniejącej, działań niepożądanych i statusu rejestracyjnego można wybrać inne kombinacje zawierające cisplatynę, np. z docetakselem, etopozydem, gemcytabiną lub pemetrekselem (DGHO 2021).

Zastosowanie skojarzenia chemioterapii z inhibitorem angiogenezy nie prowadziło do wydłużenia czasu przeżycia ani zwiększenia współczynnika przeżycia (DGHO 2021).

Dane dotyczące wartości inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w uzupełniającej terapii systemowej nie są jeszcze dostępne. Oprócz ozymertynybu jako możliwej opcji, stosowanie tych nowych leków nie jest obecnie standardem. W zaleceniach przytoczono wyniki badania *IMpower-010* u pacjentów z NSCLC w stopniach zaawansowania IB-IIIa po chemioterapii adjuwantowej, późniejsza immunoterapia atezolizumabem przez 16 cykli doprowadziła do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia bez progresji choroby (HR = 0,81). Różnice były bardziej wyraźne u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby i z ekspresją PD-L1. Dane dotyczące wpływu atezolizumabu na przeżycie całkowite są wciąż niedojrzałe (DGHO 2021).

2.8.1.7 Spanish Society of Medical Oncology

Według wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology* na 2018 r. korzyść z leczenia adjuwantowego w zakresie przeżycia całkowitego (OS) jest ograniczona do chemioterapii opartej na cisplatynie u chorych po całkowitej resekcji w stopniu zaawansowania II-III. Z tego względu pozostają standardem leczenia w leczeniu adjuwantowym u chorych na NDRP w II stadium zaawansowania po całkowitej resekcji pozostają 4 cykle chemioterapii opartej na cisplatynie [I, A]. Z kolei chorzy na NDRP w stadium I (wg wersji 7 TNM) nie odnoszą korzyści z leczenia uzupełniającego, z wyjątkiem pacjentów z guzami >4 cm [I, C]. U pacjentów w podeszłym wieku w dobrym stanie należy rozważyć chemioterapię adjuwantowaną opartą na platynie (SEOM 2018).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

2.8.1.8 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia/rekomendacje ośmiu organizacji. Należy jednak mieć na uwadze na ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikające z zastosowania w odnalezionych dokumentów różnych wersji klasyfikacji TNM – wersji 7 (*ASCO/CCO 2021, SEOM 2018*) lub 8 (*DGHO 2021, ESMO 2020, ESMO 2021, Krzakowski 2022, NCCN 5.2022, NCI 2022*). W wytycznych ASCO/CCO zaznaczono, że wybór tej wersji klasyfikacji TNM został podyktowany jej stosowaniem w badaniach oceniających terapie będące przedmiotem wytycznych. Zmiany w klasyfikacji w wersji 8 w porównaniu do wersji 7 omówiono w rozdziale 2.2.

Większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji atezolizumabu do stosowania w ramach leczenia adjuwantowego chorych na NDRP, tj. odpowiednio przed 15 października 2021 r. na terenie USA oraz przed 7 czerwca 2022 r. na terenie UE. Z uwagi na powyższe, wyłącznie najnowsze dokumenty wskazują na zasadność leczenia atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego. Są to:

- wytyczne amerykańskiego NCCN – jest on w nich wymieniany jako opcja terapeutyczna dla chorych w stadium IIA (T2b, N0), w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) oraz w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [zgodnie z warunkami rejestracyjnymi na terenie USA w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$] (*NCCN 5.2022*);
- wytyczne amerykańsko-kanadyjskie ASCO/CCO – jest on w nich rekomendowany jako opcja leczenia chorych w stadium IIA, IIB i IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyłączeniem pacjentów z mutacjami genu *EGFR* (*ASCO-CCO 2022*).

W pozostałych odnalezionych dokumentach wskazuje się na możliwość zastosowania, spośród systemowych terapii adjuwantowych, leczenia ozymertynibem. Terapia ta jest dedykowana pacjentom w stadiach zaawansowania IB (T2a, N0), IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) i IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym (*NCCN 5.2022*) lub w stadiach IB-III A (*ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2022*) lub IIA-III A (*ASCO-CCO 2022*), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję *L858R* (*NCCN 5.2022*).

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania w chemioterapii adjuwantowej, przy czym wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

po pochodnych platyny, a zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (Krzakowski 2022). Również niemieccy i hiszpańscy eksperci zalecają chemioterapię adjuwantową po resekcji R0 w stopniach II-III (DGHO 2021, SEOM 2018) i w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka (DGHO 2021). Z kolei eksperci ESMO zalecają by kwalifikować do niej głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III, można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (ESMO 2021). Według wytycznych ASCO-CCO chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA (ASCO-CCO 2022). Wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana już u pacjentów w stopniu IB (NCCN 5.2022).

Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP podsumowano w tabeli poniżej.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 31. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (Krzakowski 2022)	TNM v.8	<p><u>Radioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie jest uzasadniona u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji [III, B]; <p><u>Chemioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII [I, A]. Powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie). Można ją stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych;
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2022 (NCCN 5.2022)	TNM v.8	<p><u>Obserwacja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; <p><u>Re-resekcja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A]; <p><u>Radioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1, R2) [2B]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0)- do rozważenia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) [2A]; <p><u>Chemioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2B];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
			<ul style="list-style-type: none"> w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – sekwencyjna chemioterapia- do rozważenia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – sekwencyjna lub równoległa chemioterapia [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) – równoległa chemioterapia [2A]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab – zalecany u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$: <ul style="list-style-type: none"> w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; ozymertynib – zalecany u pacjentów z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R): <ul style="list-style-type: none"> w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [1];
wytyczne krajowe, USA	National Cancer Institute 2022 (NCI 2022)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u chorych z nowotworem w stadium IA i IB po całkowitej resekcji guza [1iiA]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> i po całkowitej resekcji [1iDii];
wytyczne krajowe, USA/Kanada	American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario	TNM v.7	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana];

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
	2022 (ASCO-CCO 2022)		<ul style="list-style-type: none"> zalecana u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> niezalecany u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; zalecany u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z PD-L1 ≥1% po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu <i>EGFR</i> [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) i z mutacjami genu <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub L858R) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; zalecany u pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z mutacjami genu <i>EGFR</i>, niezależnie od statusu PD-L1 [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];
wytyczne międzynarodowe, Europa	<i>European Society of Medical Oncology</i> , 2017/2020/2021 (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecana u chorych po resekcji, w stadium IIB oraz III [I, A]; można rozważyć u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [II, B]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> w chwili tworzenia wytycznych lek ten nie był zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych; najnowsza ocena ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (ESMO 2022), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych; ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A];
wytyczne krajowe, Niemcy	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische</i>	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecana u po resekcji R0, w stadium zaawansowania II-III; może być rozważona w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie
	<i>Onkologie e.V., 2021 (DGHO 2021)</i>		
wytyczne krajowe, Hiszpania	<i>Spanish Society of Medical Oncology, 2018 (SEOM 2018)</i>	TNM v.7	<ul style="list-style-type: none"> • zalecana u chorych po całkowitej resekcji w stopniu zaawansowania II-III [I, A]; • możliwa u chorych w stadium z guzami >4 cm [I, C].

1 np. w przypadku guzów słabozróznicowanych, guzów > 4cm, zajęcia naczyń, zajęcia opłucznej trzewnej, po przeprowadzonej resekcji klinowej, u pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych (Nx)

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

2.8.2 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 22/08/2022).

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 ± 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).

Pełen zapis aktualnie obowiązującego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.4, natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi \geq 50% na komórkach guza

Brak jest refundacji systemowego leczenia adjuwantowego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Leczenie celowane finansowane w ramach katalogu chemioterapii

Finansowaniu ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii podlegają:

- karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
- 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 NRDP 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) (Obwieszczenie MZ 22/08/2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

2.8.3 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Dotyczy to zwłaszcza leczenia chorych na wczesnego NDRP, o wysokim ryzyku nawrotu, w tym pacjentów z ekspresją PD-L1.

Wczesne stadia NDRP, pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego, obciążone są niekorzystnym rokowaniem – odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25% (AOTMiT *Tecentriq* 2022).

Tabela 32.

Jedną z przyczyn może być obecność mikroprzerzutów w tej grupie chorych, co świadczy o konieczności zastosowania leczenia adjuwantowego. Od wielu lat w leczeniu adjuwantowym chorych po leczeniu chirurgicznym stosowana jest chemioterapia, jednak nie obniża ona znacząco ryzyka progresji choroby (*Felip 2021*). W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono, że postępowanie to u 33% z 402 chorych na NDRP w stadiach IB-IIIa poddawanych obserwacji w okresie o medianie 26 miesięcy prowadziło do nawrotu choroby (*Chouaid 2018*). Pewnym postępowaniem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego NDRP jest rejestracja terapii ozymertynibem, jednak jest ona ograniczona do pacjentów z mutacjami genu *EGFR*.

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych całkowitej resekcji bez mutacji genu *EGFR* (a także rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*) istnieje zatem silna potrzeba udostępnienia finansowanej

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

ze środków publicznych metody leczenia, która istotnie wydłuży czas przeżycia wolny od choroby. Odpowiedzią na nią jest monoterapia lekiem Tecentriq®, która dedykowana jest pacjentom właśnie z tej grupy, z ekspresją PD-L1.

3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej (jak również Szwajcarii, Kanady i Wielkiej Brytanii) jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca we wczesnym stadium, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK* (*ChPL Tecentriq® 2022*).

Z kolei na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej, podobnie jak w Meksyku, Chinach i Japonii, wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie adjuwantowe po resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium II-IIIa, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza (*FDA Tecentriq® 2022*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, są definiowani jako pacjenci w stadium II - IIIa zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*). W badaniu rejestracyjnym *IMpower-010* wysokie ryzyko nawrotu było definiowane jako: guz o wielkości ≥ 5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne, co odpowiada stadium II-IIIa (populacja wyróżniona do głównej oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w protokole badania) zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

[Redacted text block]

Tabela 33. [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 34. [Redacted]

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

TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Zgodnie z wnioskowanymi zapisami do programu lekowego (pełna treść w załączniku 10.5) będą włączani pacjenci spełniający poniższe kryteria:

- wiek powyżej 18 r.ż
- niedrobnokomórkowy raka płuca we wczesnym stadium;
- wysokie ryzyko nawrotu [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zvalidowanym testem;
- nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*;
- dobry stan sprawności (0-1 wg wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Przeciwwskazania do udziału w programie lekowym obejmują przeciwwskazania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą) oraz czynność układu krwiotwórczego uniemożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL (*ChPL Tecentriq® 2022*); czynność nerek uniemożliwiająca leczenie (klirens kreatyniny < 30 ml/min); czynność wątroby uniemożliwiająca leczenie (stężenie bilirubiny przekraczające 1,5-krotnie GGN, aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy przekraczająca 5-krotnie GGN); występowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; występowanie chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; występowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym; jednoczesne stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie; nieustąpienie lub nie stwierdzenie zmniejszenia do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (z wyjątkiem utraty włosów).

Leczenie atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego obejmuje okres 1 roku lub trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu wynikającej z stwierdzenia wznowy choroby lub wystąpienia istotnych działań niepożądanych wg kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. uniemożliwiających kontynuację leczenia oraz działań niepożądanych opisanych w charakterystyce produktu leczniczego wymagających trwałego zakończenia leczenia lub spełnienia kryteriów wyłączenia z programu. Możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

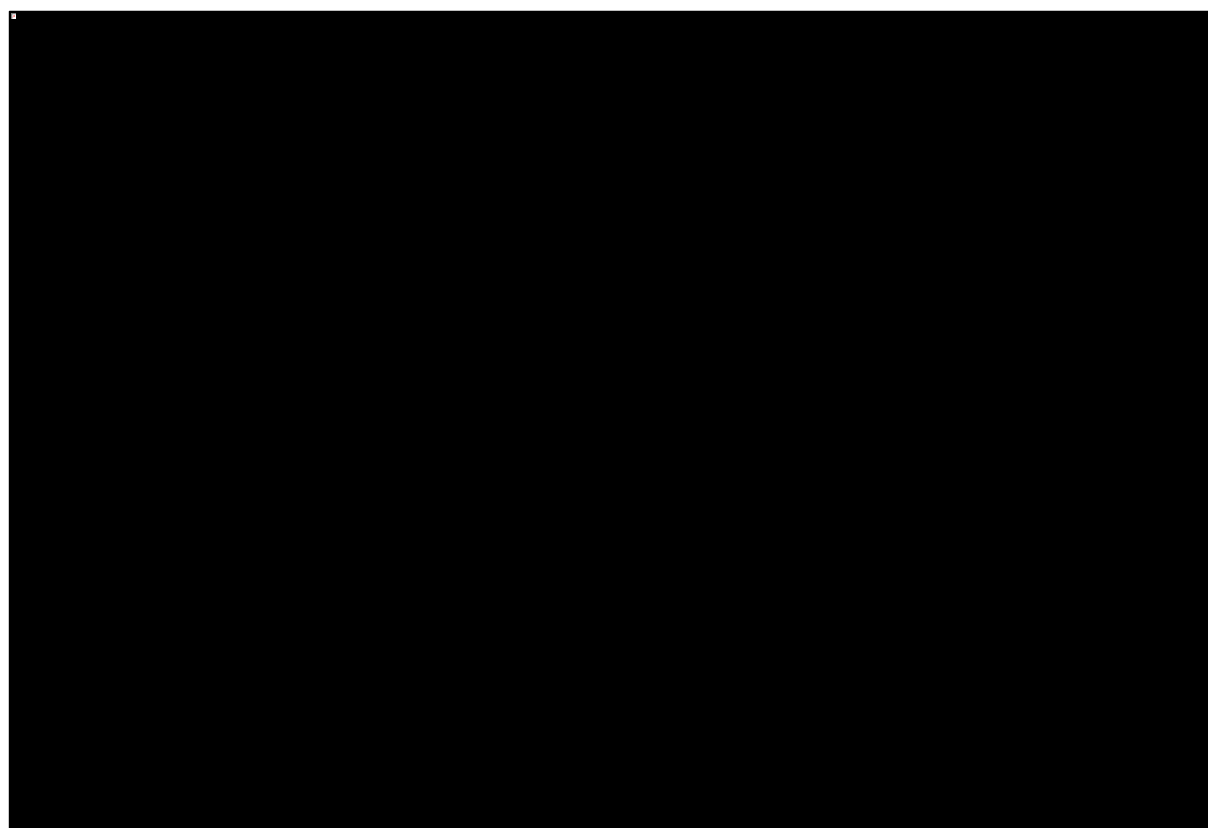
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

4 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie populacji docelowej dla atezolizumabu w monoterapii w rozważanym wskazaniu było badanie przeprowadzone przez firmę Open Pharma House (OPH). Badanie przeprowadzono z użyciem ankiety internetowej i objęło 30 lekarzy onkologów łącznie leczących 205 pacjentów z NDRP, prowadzących chemioterapię uzupełniająco po zabiegu chirurgicznym u pacjentów z niezaawansowanym NDRP oraz inicjujących taką terapię u przynajmniej 12 pacjentów rocznie. Drugim źródłem danych były dzienniczki retrospektywne wypełniane przez wyżej wymienionych lekarzy, dla pacjentów z niezaawansowanym NDRP w stadium II-IIIa, leczonych chirurgicznie z założeniem radykalnym, u których stosowano chemioterapię uzupełniającą.

Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowanie liczby pacjentów, u których po resekcji zastosowano adjuwantowe leczenie chemioterapią (OPH 2022).

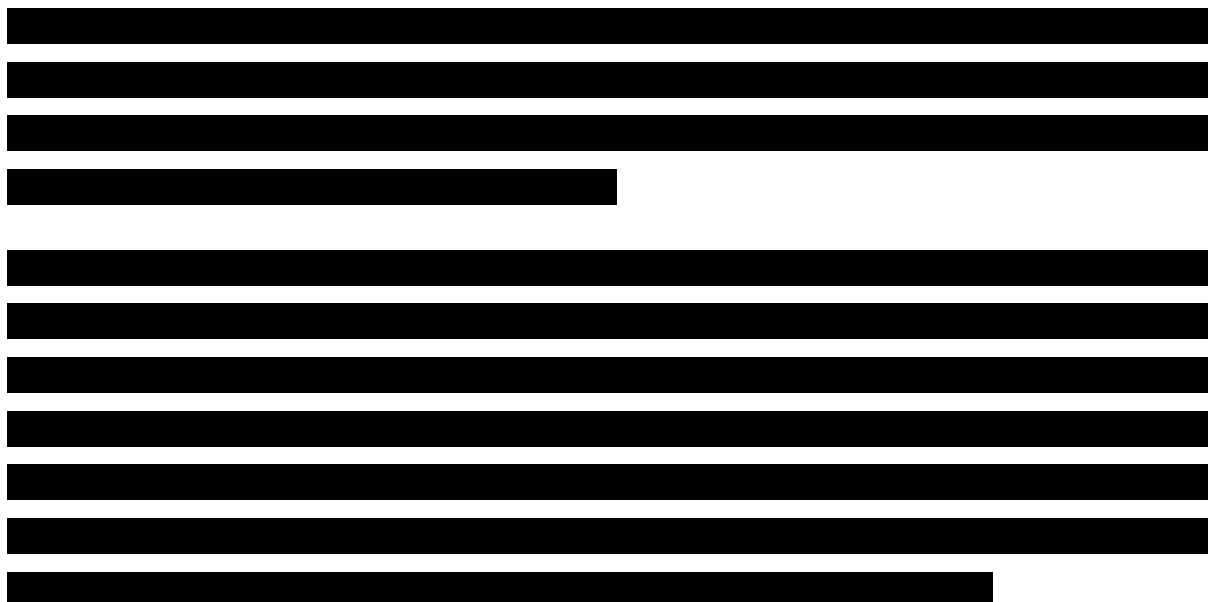
Wykres 6. Oszacowanie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pełną resekcję i leczenie adjuwantowe chemioterapią wg badania ankietowego OPH.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W oszacowaniu zapadalność na raka płuca w Polsce wyznaczono na podstawie rocznych raportów KRN. Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych chorych, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka płuca w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2019 r.). Wg danych KRN w 2019 r. liczba nowych zachorowań na raka płuca wynosiła 22 271.

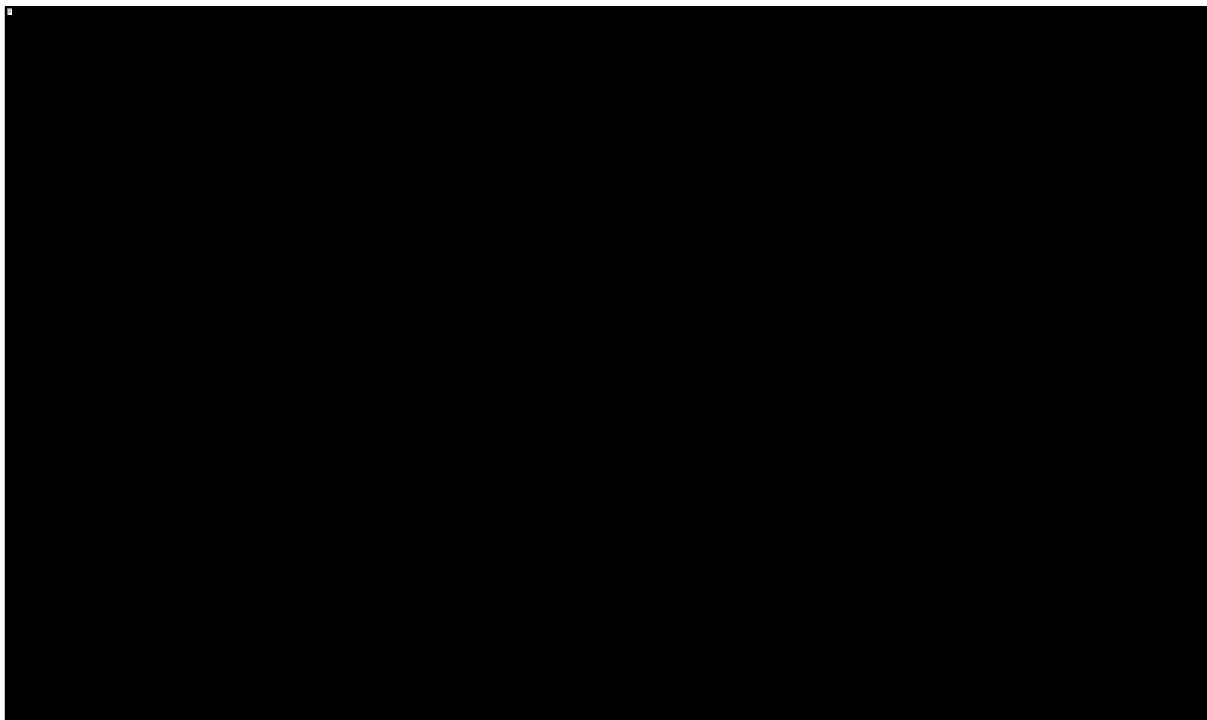


Poniższy wykres obrazuje ciąg dalszy oszacowania populacji docelowej.

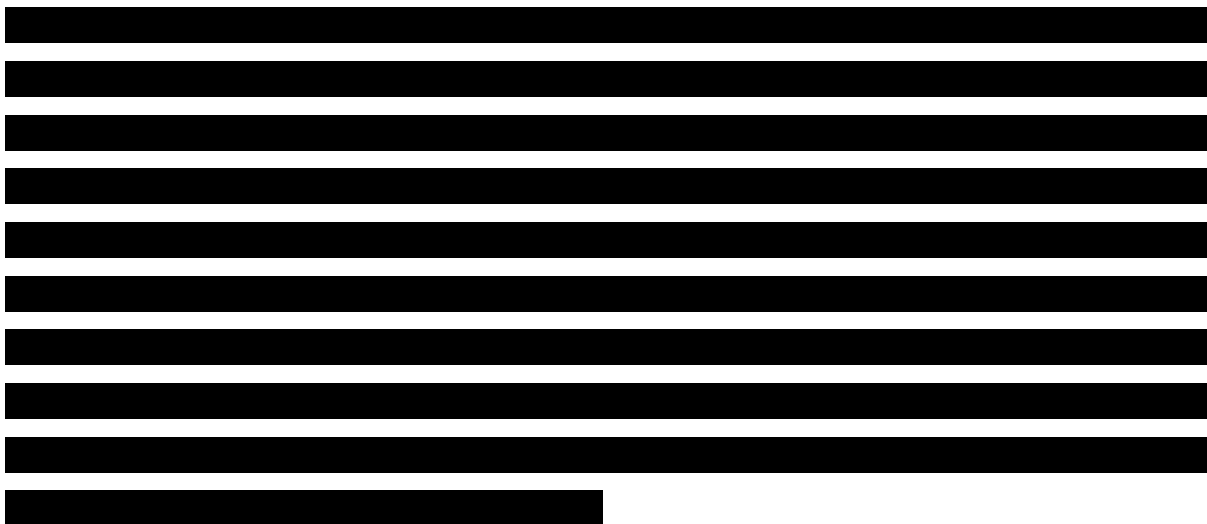
TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 7. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie badania ankietowego OPH.



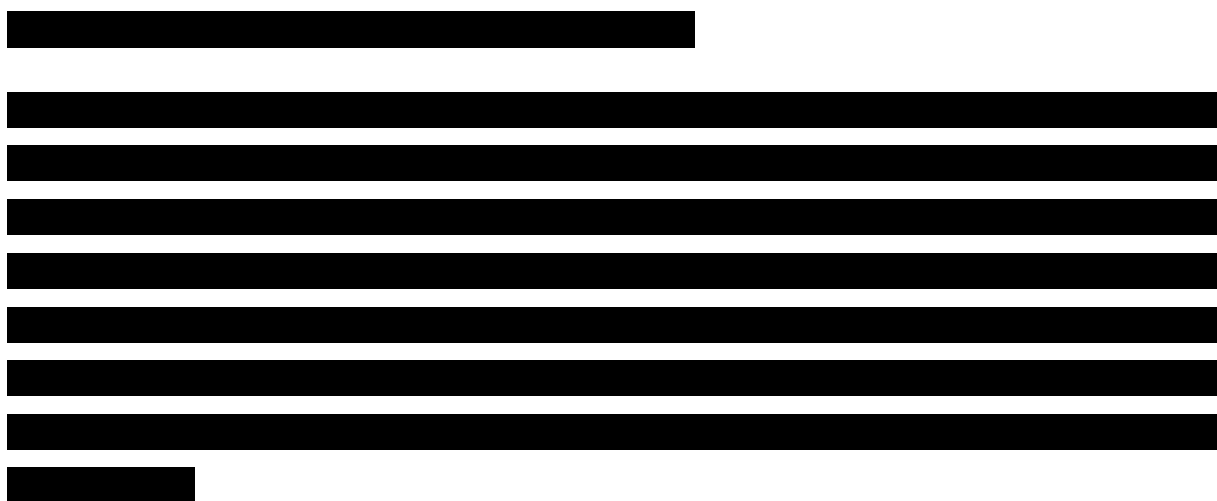
Rozpatrując dalsze kryteria wnioskowanego programu lekowego podzielono raportowane przypadki NDRP ze względu na typ: płaskonabłonkowy (pNDRP) i niepłaskonabłonkowy (npNDRP). ■



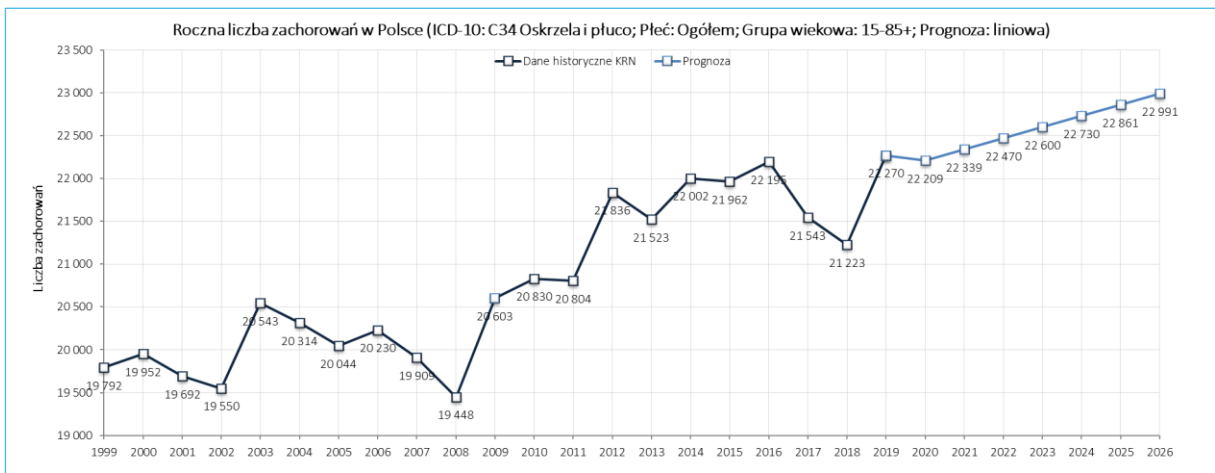
Przedstawione powyżej oszacowanie poddano weryfikacji w oparciu o dostępne dane literaturowe oraz zaktualizowano na rok 2023.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza



Wykres 8. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych KRN.

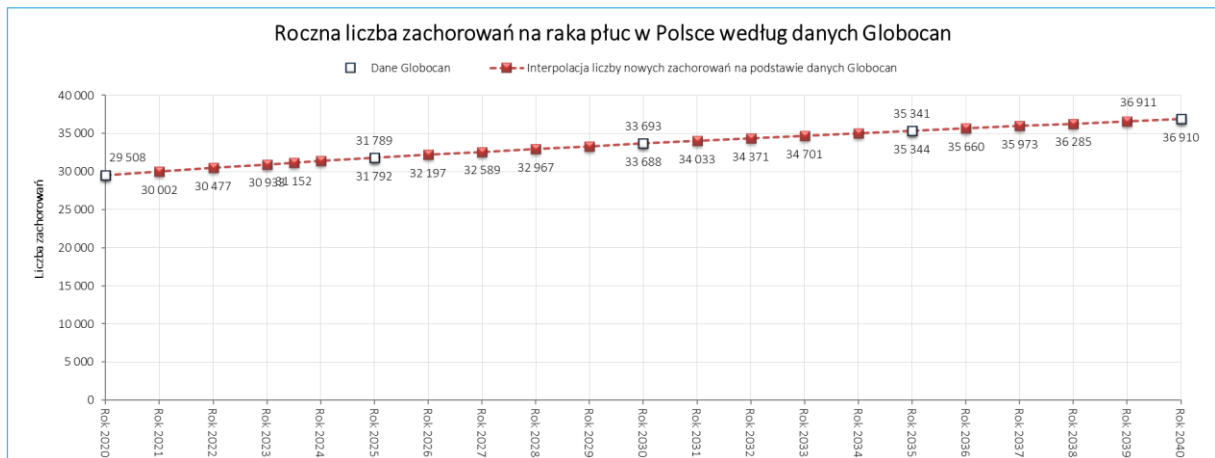


Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na raka płuca w 2023 r. zgodnie z prognozami wyniesie 22 600.

W poniższej tabeli przedstawiono dane Globocan dotyczące prognozowanej zapadalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuca (ICD-10: C.34) opracowane na potrzeby raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 dla leku Gavreto (pralsetynib) (AOTMiT Gavreto 2022, AOTMiT Retsevmo 2022). W oparciu o dane Globocan wyznaczono funkcję wielomianową (wielomian stopnia 3), charakteryzującą się najlepszym dopasowaniem do danych, które w dalszym etapie posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na NDRP w 2023.

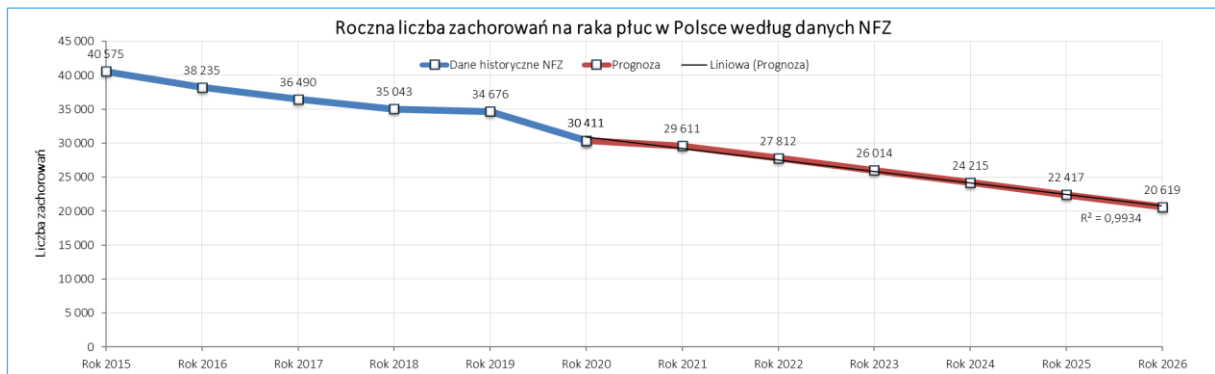
TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 9. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych Globocan.



Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce jest progowa (ekstrapolacja liniowa, $R^2=0,9934$) wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach Analizy weryfikacyjnej dla leku Tecentriq (AWA Tecentriq 2022).

Wykres 10. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych NFZ.



Na podstawie danych NFZ oszacowano, że prognozowana liczba zachorowań na raka płuca w 2023 r. wyniesie 27 812.

W poniższej tabeli zestawiono prognozowaną zachorowalność na raka płuca w Polsce na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych:

- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów;
- dane z bazy danych Globocan opublikowane w dokumencie *AOTMiT Gavreto 2022*;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- dane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia opublikowane w *AWA Tecentriq 2022*.

Tabela 35. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.

	2023	2024	2025	2026
KRN	22 600	22 730	22 861	22 991
Globocan	30 933	31 371	31 792	32 197
NFZ	26 014	24 215	22 417	20 619

Prognoza wykonana na podstawie danych NFZ wykazuje tendencje malejącą w liczbie nowych rozpoznań raka płuca. Porównując z prognozą w oparciu o dane rzeczywiste KRN oraz z bazy Globocan tendencja ta jest niespójna – według prognoz wykonanych w oparciu o KRN i Globocan wykazano trend wzrostowy. Poza tym wydaje się, że interpretując dane o zachorowalności NFZ za 2020 r. możliwe było pominięcie przejściowego, negatywnego wpływ pandemii COVID na wykrywalność nowotworów, co poddaje w wątpliwość założenie rzeczywistego trendu malejącego w najbliższych latach. Dane NFZ zostały przedstawione przez Agencję jako źródło zapadalności na raka płuca w analizie weryfikacyjnej dla leku Tecentriq (*AWA Tecentriq 2022*). Natomiast dane KRN były wielokrotnie wykorzystywane do oszacowania zapadalności na raka płuca w Polsce na potrzeby najnowszych analiz wpływu na budżet płatnika, w ocenie Agencji były uznane za wiarygodne (*BIA Alunbrig 2020, BIA Alunbrig 2019*). Z kolei w oszacowaniu liczebności populacji wykonanym przez Agencję na potrzeby raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 (dla leków Gavreto – pralsetynib oraz Retsevmo – seliperkatynib), wykorzystano prognozy oparte zarówno na danych KRN jak i Globocan. Z uwagi na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan w tych opracowaniach za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych oszacowanych dla kolejnych lat w oparciu o prognozę na podstawie KRN i Globocan (*AOTMiT Gavreto 2022, AOTMiT Retsevmo 2022*).

W związku z powyższym najbardziej wiarygodne jest podejście Agencji wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej na potrzeby raportów oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 wykorzystujące zarówno dane KRN jak i Globocan. Obydwa te źródła wskazują na trend wzrostowy liczby chorych na raka płuca, jednakże ze względu na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych z baz KRN i Globocan w oszacowaniu wykorzystano wartości uśrednione. Jednocześnie należy podkreślić, że dane te zostały przedstawione w stosunkowo nowych opracowaniach Agencji – aktualnych na luty 2022 roku. W związku z tym epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej obliczono jako średnioroczną liczbę

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

nowych przypadków raka płuca w Polsce w latach 2023-2025 oszacowano jako średnią z prognozy w oparciu o dane KRN oraz Globocan.

Tabela 36. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.

	2023	2024	2025	2026
KRN	22 600	22 730	22 861	22 991
Globocan	30 933	31 371	31 792	32 197
Średnia: KRN, Globocan	26 767	27 051	27 327	27 594

Prognozowana liczba nowych chorych na raka płuca w 2023 roku wynosi 26 767.

Oszacowanie populacji docelowej na podstawie badania OPH

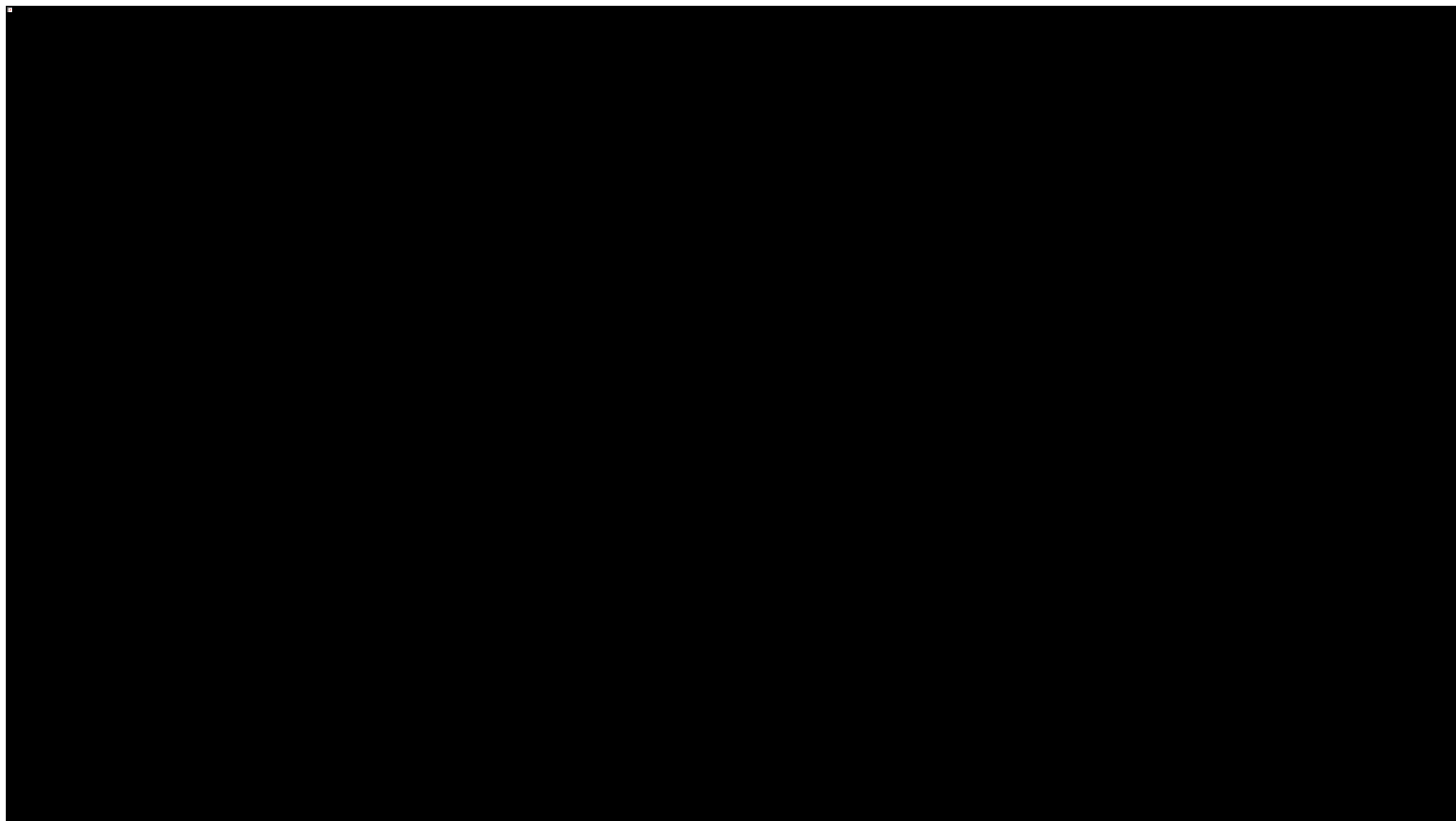
Oszacowanie populacji docelowej sporządzone przez firmę OPH zmodyfikowano wprowadzając prognozowane liczby zachorowań na raka płuca w kolejnych latach. Dodatkowo w analizie przyjęto, że w przypadku refundacji atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu u wszystkich pacjentów będzie wykonywane badanie immunohistochemiczne.

Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowanie dla 2023 roku na podstawie danych z bazy KRN i Globocan.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 11. Oszacowanie liczebności populacji, KRN i Globocan 2023 rok.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 37. [Redacted]

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

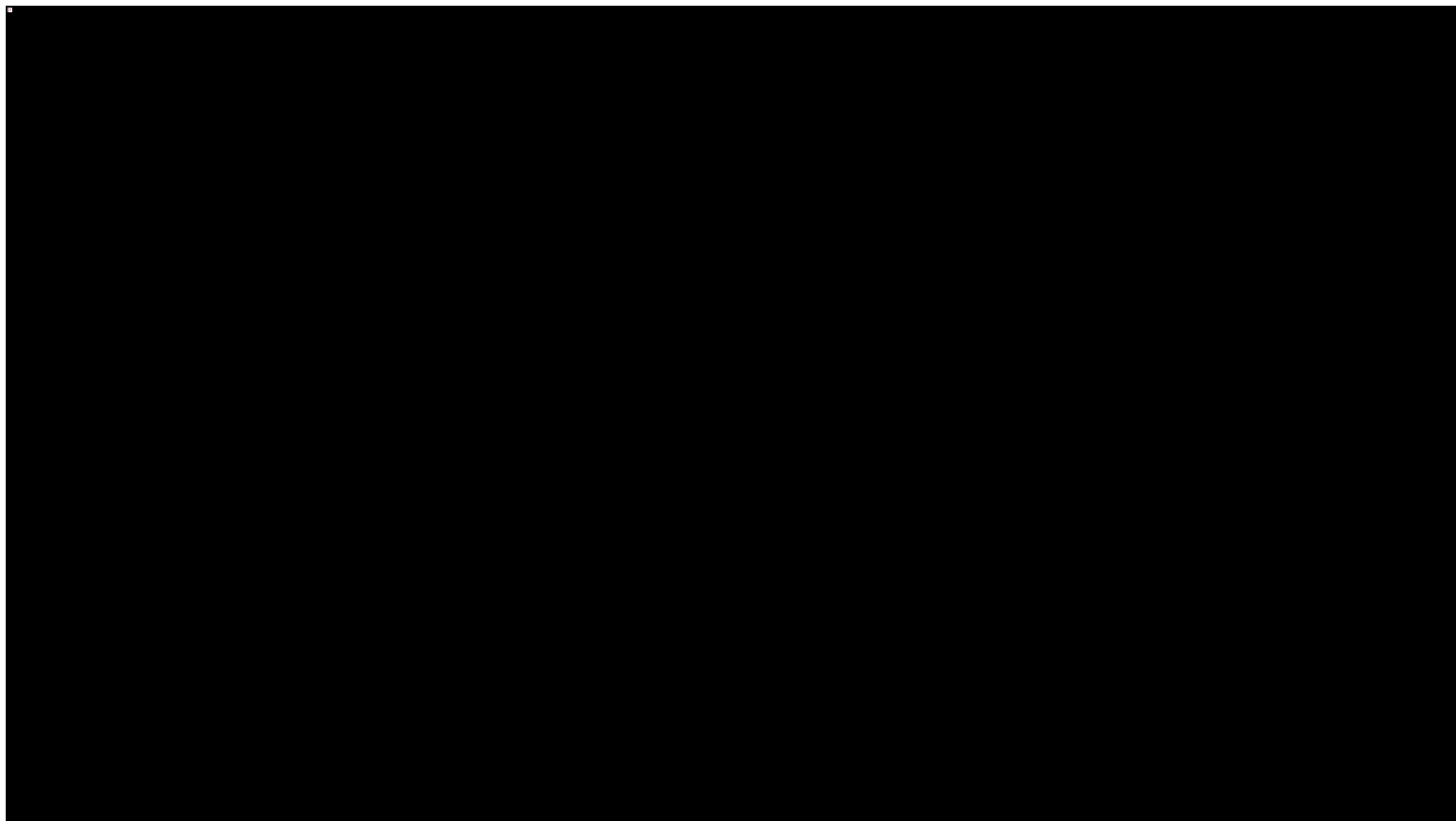
TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Wykres 12. Oszacowanie populacji docelowej, KRN i Globocan 2023.



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 (czcionką pogrubioną wyróżniono wskazanie ujęte w niniejszych analizach):

- jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*;
- 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 u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*;
- leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją *EGFR* lub *ALK*-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq® powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (*ChPL Tecentriq® 2022*).

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® 2022*).

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® w monoterapii w leczeniu chorych na NDRP we wczesnym stadium to 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 dożylniej w dawce 840 mg podawanego co 2

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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® 2022*).

Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq® obejmują nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (*ChPL Tecentriq® 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24 sierpnia 2022 r. (*ChPL Tecentriq® 2022*).

Tabela 38. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)	
Zagadnieni a rejestracyj nej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>EU/1/17/1220/001 EU/1/17/1220/002</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>24 sierpnia 2022 r.</p>
	<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne</p>
	<p>Kod ATC</p> <p>L01XC32</p>
	<p>Dostępne preparaty</p> <p>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)</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku 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, dwukompartmętowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylny 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, łagodnie zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 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.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w

Wskazanie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji w *EGFR* ani rearanżacji *ALK*

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami

- Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. 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 nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*.
- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK*.
- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, 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 rozsianym 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.

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		

Dawkowanie i sposób podawania

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

NDRP we wczesnym stadium	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie 	Przez 1 rok, o ile nie wystąpi progresja choroby lub niemożliwa do opanowania toksyczność. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.
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
Leczenie drugiego 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 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®

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AIAT 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 AIAT 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/AIAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN <i>lub</i> jeśli wartość AspAT/AIAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10x GGN <i>lub</i> . Jeśli wartość AspAT/AIAT 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/AIAT 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

		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 dobowo 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 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

	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
	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	Wszystkie stopnie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu		
	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 sercowego mięśnia	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	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®

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci rasy azjatyckiej

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.

Zaburzenia czynności nerek

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

PrzeciwwskazaniaZaburzenia czynności wątroby

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.

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

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.

Sposób podawania

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

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Identyfikowalność

Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**TECENTRIQ® (atezolizumab)**

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

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 dożylne 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 karboplatiną u pacjentów z nieptaskonabłonkowy niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

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

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

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.

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”;
- „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - w monoterapii w drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii i wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym niezależnie od stopnia ekspresji PDL1 oraz
 - w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji) (MZ 22/08/2022).

Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

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 wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	1183.0, Atezolizumab	19389,24	20358,70	20358,70	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0

B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)”;

B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) wielokrotnie był przedmiotem oceny AOTMiT. W załączniku 10.3 podsumowano rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadna z ocen nie dotyczyła leczenia adjuwantowego prowadzonego w tej populacji chorych.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca 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);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *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).*

Informacje dotyczące oceny zasadności finansowania atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP odnaleziono na stronach: AWMSG, CADTH, NICE, SMC, IQWiG/G-BA. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 03.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 40. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji po leczeniu adjuwantowym chemioterapią opartą na cisplatinie (NICE 2022).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po spełnieniu dodatkowych kryteriów opisanych w tekście poniżej (CADTH 2022).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny (SMC 2022).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2022	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>). <u>Spodziewana data zakończenia oceny:</u> nieznana (NCPE 2022).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2022	ocena wstrzymana	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny. Ocena wstrzymana z uwagi na wydaną rekomendację NICE (AWMSG 2022).
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	2022	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (IQWiG 2022). <u>Spodziewana data zakończenia oceny:</u> styczeń 2023 r. (G-BA 2022).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	-	-	-
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory	-	-	-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Uwagi
	Committee (PBAC)			
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-

Na portal brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence* zamieszczono informację o wydaniu pozytywnej rekomendacji dla finansowania produktu leczniczego Tecentriq® w ramach *Cancer Drugs Fund* w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po resekcji całkowitej po leczeniu chemioterapią opartą na cisplatynie bez progresji, pod warunkiem zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach (*NICE 2022*). Z uwagi na opracowaną przez NICE ocenę walijska agencja *All Wales Medicines Strategy Group* wstrzymała wydanie własnej rekomendacji (*AWMSG 2022*).

Eksperti kanadyjskiej agencji HTA *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydali pozytywną rekomendację dla finansowania leku Tecentriq® we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-IIIa (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej (*CADTH 2022*).

Tabela 41. Zasady refundacji leku Tecentriq® wg rekomendacji CADTH (*CADTH 2022*).

Kryterium	Opis
Rozpoczęcie leczenia	
1. Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa	Eksperti pERC wskazali, że w chwili obecnej w kanadyjskiej praktyce klinicznej obowiązuje klasyfikacja TNM v.8, podczas gdy lek został zarejestrowany wg klasyfikacji TNM v.7. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjenci którzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia to chorzy w stadium II-IIIa, z guzem pierwotnym $< 5\text{cm}$ niezależnie od statusu węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów chłonnych niezależnie od wielkości guza wg TNM v.8. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych pacjenci z powszechnymi mutacjami genu <i>EGFR</i> (del19, L858R) nie powinni być leczeni atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego, a korzyść kliniczna z jego zastosowania u pacjentów z rearanżacją genu <i>ALK</i> jest dyskusyjna.
2. Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.	Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych to pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii i z ECOG 0-2
3. Do leczenia nie kwalifikują się:	Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Kryterium	Opis
3.1. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej	
3.2. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny	
Kontynuacja leczenia	
4. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów bez oznak nawrotu choroby i tych, którzy je dobrze tolerują	Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i>
5. Pacjenci powinni być oceniani pod kątem oznak nawrotu choroby	Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych
Przerwanie leczenia	
6. Leczenie powinno być przerwane, jeśli zachodzi dowolna z poniższych okoliczności:	
6.1. nawrót choroby	Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-010</i>
6.2. nieakceptowalna toksyczność	
6.3. leczenie trwa powyżej 48 godzin	
7. Leczenie powinno być przepisywane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu NDRP	W celu zapewnienia dostępu do leczenia właściwym grupom chorych oraz zapewnienia dostępu do adekwatnych działań w przypadku wystąpienia toksyczności terapii.
Cena leku	
8. Obniżenie ceny leku	W populacji chorych bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> ICER dla terapii atezolizumabem wyniósł 68 858 \$/QALY vs obserwacja. Konieczna jest 24% redukcja kosztów leku w celu osiągnięcia poziomu ICER 50 000 \$/ QALY.
Inne	
9. Dostęp do wykrywania ekspresji PD-L1	Umożliwienie dostępu do wykrywania ekspresji PD-L1 w celu wykrycia pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza.

Również prowadzona przed szkocką agencją *Scottish Medicines Consortium* ocena możliwości refundacji leku Tecentriq® stosowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP w stadium II-III A (wg TNM v.7) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ po całkowitej resekcji i z brakiem progresji po leczeniu chemioterapią adjuwantową opartą na pochodnych platyny zakończyła się wydaniem pozytywnej rekomendacji (*SMC 2022*).

Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) eksperci irlandzkiej agencji *National Centre for Pharmacoeconomics* zdecydowali o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (*full HTA*) dotyczącej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (*NCPE 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

W chwili obecnej trwa ocena leku Tecentriq przed niemieckimi organami *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) i *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) we wskazaniu w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i z brakiem mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* po całkowitej resekcji i po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (*IQWiG 2022*). Spodziewana data zakończenia oceny została wyznaczona na styczeń 2023 r. (*G-BA 2022*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z zaawansowaniem wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2, co oznacza podgrupę z bardziej zaawansowaną chorobą i wysokim ryzykiem nawrotu, u których wykonano resekcję całkowitą i podano chemioterapię uzupełniającą opartą na związkach platyny. Wskazanie to zostało określone zgodnie z aktualnie obowiązującą wersją klasyfikacji TNM, jednak w badaniach klinicznych posługiwano się jej wcześniejszą wersją (TNM v.7). W badaniu rejestracyjnym *IMpower-010* populację zdefiniowano jako pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu: guz o wielkości ≥ 5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne. Byli to więc pacjenci w stadium II-IIIa zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca (*ChPL Tecentriq® 2022*). Wynika z tego, że pacjenci z nowotworem w stadium zaawansowania IIA w momencie włączenia do badania *IMpower-010*, zgodnie z najnowszym systemem byłiby sklasyfikowani jako IIB, a część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA byłaby sklasyfikowana jako IIIB. Pełne wskazanie wg klasyfikacji TNM v.8 obejmowałoby więc pacjentów w stadiach IIA-IIIB (część tej podgrupy).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP można zastosować leczenie systemowe – atezolizumab lub ozymertynib lub chemioterapię. Należy jednak mieć na uwadze ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikające z zastosowania w odnalezionych dokumentów różnych wersji

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

klasyfikacji TNM – wersji 7 (ASCO/CCO 2021, SEOM 2018) lub 8 (DGHO 2021, ESMO 2020, ESMO 2021, Krzakowski 2022, NCCN 5.2022, NCI 2022).

Według wytycznych klinicznych terapia ozymertynibem dedykowana jest pacjentom w stadiach zaawansowania IB (T2a, N0), IIA (T2b, N0), IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1) i IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2) z negatywnym marginesem chirurgicznym wg klasyfikacji TNM v.8 (NCCN 5.2022) lub w stadiach IB-IIIa wg klasyfikacji TNM v.8 (ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2022) lub IIA-IIIa wg klasyfikacji TNM v.7 (ASCO-CCO 2022), jeśli stwierdza się mutację genu EGFR – delecję w eksonie 19 lub substytucję L858R (NCCN 5.2022). Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) był oceniany przez AOTMiT w 2022 r. w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III wg klasyfikacji TNM v.8, z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (AOTMiT Tagrisso 18/2022). W chwili obecnej lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych (MZ 22/08/2022), pomimo pozytywnej opinii Rady Przejrzystości oraz pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (AOTMiT Tagrisso 18/2022). Rozpatrując lek Tagrisso jako potencjalny komparator dla leku Tecentriq® we wnioskowanej populacji należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi PTOK zakłada się, że w przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej⁵ dla ozymertynibu wyniki badania rejestracyjnego ADAURA będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu EGFR u chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego (Krzakowski 2022). Z uwagi na fakt, że lek ten jest obecnie dopuszczony do obrotu na terenie UE i był oceniany przez AOTMiT należy przypuszczać, że w przypadku jego refundacji zostaną wdrożone zmiany proponowane przez ekspertów PTOK – ocena mutacji w genie EGFR będzie wykonywana w materiale pochodzącym z resekcji, a więc przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego, co pozwoli na wydzielenie różnych subpopulacji chorych, odnoszących największą korzyść kliniczną z różnych terapii celowanych. W przypadku atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym wytyczne amerykańsko-kanadyjskie ASCO/CCO wprost wskazują, że jest ono dedykowane wyłącznie pacjentom bez mutacji genu EGFR (ASCO-CCO 2022). Podobnie wnioski o ocenę zasadności refundacji przedkładane do zagranicznych agencji HTA są ograniczane do populacji chorych bez mutacji w genie EGFR (CADTH 2022, NCPE 2022). Również wskazania rejestracyjne oraz wnioskowany program lekowy zakładają wymóg nieobecności mutacji

⁵ w chwili obecnej produkt leczniczy Tagrisso jest już zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (ChPL Tagrisso 2022).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Z uwagi na powyższe należy wskazać, że lek Tagrisso nie będzie stanowił właściwego komparatora.

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania w chemioterapii adjuwantowej, przy czym wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na pochodnych platyny, a zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (Krzakowski 2022). Również niemieccy i hiszpańscy eksperci zalecają chemioterapię adjuwantową po resekcji R0 w stopniach II-III (DGHO 2021, SEOM 2018) i w stadium IB z dodatkowymi czynnikami ryzyka (DGHO 2021). Z kolei eksperci ESMO zalecają by kwalifikować do niej głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III, można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (ESMO 2021). Według wytycznych ASCO-CCO chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA (ASCO-CCO 2022). Wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana już u pacjentów w stopniu IB (NCCN 5.2022). W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odnoszono się do stosowania leczenia adjuwantowego atezolizumabem w kontekście zastępowania chemioterapii adjuwantowej. Obydwa aspekty standardowej opieki nad pacjentami z NDRP są wyraźnie rozdzielone. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że wnioskowany program lekowy zakłada leczenie chorych, u których w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia atezolizumabem ukończono 1-4 cykle chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny, co jest zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego dla leku Tecentriq®. Wskazuje to jasno, że chemioterapia adjuwantowa również nie jest właściwym komparatorem dla atezolizumabu, który będzie stosowany jako kolejny etap takiego leczenia.

Komparatorem dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP, po całkowitej resekcji i leczeniu uzupełniającym opartym na związkach platyny, jest zatem uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) oraz ewentualnie placebo celem zaślepienia podawania atezolizumabu.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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).

Rak płuca jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*). Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych w przypadku wcześniejszych stadiów choroby, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu.

W wytycznych EMA (EMA 2020) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (*cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018). Biorąc pod uwagę, że analizowany etap terapii, tj. leczenie adjuwantowe, które jest rozpoczynane po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w ocenie wnioskowanej interwencji kluczowe znaczenie będzie miała ocena parametrów związanych z przeżyciem wolnym od choroby (DFS). Ponadto należy mieć na uwadze, że – co podkreślono w wytycznych EMA – wydłużenie DFS samo w sobie, tj. bez względu na siłę związku z OS, stanowi korzyść dla pacjenta (EMA 2020).

Wobec powyższego, biorąc pod uwagę względnie długie oczekiwane całkowite przeżycie w populacji docelowej oraz główny cel leczenia adjuwantowego, jakim jest zapobieganie nawrotom i rozwojowi choroby przerzutowej, jako główne punkty końcowe w protokole analizy klinicznej przyjęto ocenę przeżycia wolnego od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Należy również poddać ocenie przeżycie całkowite (OS), niemniej z uwagi na opisane wyżej aspekty oceny terapii we wczesnym raku piersi, ostateczna ocena tego punktu końcowego może nie być dostępna (nie jest konieczna do rejestracji i podlega dalszemu monitorowaniu w toku oceny porejestracyjnej; EMA 2020, EMA 2013).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL,

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii w jako leczenia adjuwantowego u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny 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 6.3 (*Higgins 2022*).

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 42. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r. niedrobnokomórkowy rak płuca we wczesnym stadium; wysokie ryzyko nawrotu (zaawansowanie wg klasyfikacji TNM v.8: pT3-pT4 z cechą pN0 lub pT1-pT4 z cechą pN1 lub pN2); wcześniejsza radykalna resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony zwalidowanym testem; 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż., inne niż NDRP nowotwory płuca, zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem ekspresji PD-L1 na komórkach guza, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem zaawansowania klinicznego w kontekście ryzyka nawrotu, pod warunkiem założonej protokołem badania prezentacji wyników w podgrupie

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>; dobry stan sprawności (0-1 wg wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG). 	<ul style="list-style-type: none"> pacjentów z wczesnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genie <i>ALK</i>, pod warunkiem wyróżnienia wyników w docelowej podgrupie; dodatkowo ze względu na rzadkość występowania dopuszczano badania nie oceniające wyjściowo obecności rearanżacji w genie <i>ROS1</i> obecność przeciwskażeń określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab (ATEZO) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> atezolizumab stosowany w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, ICLs lub innymi lekami
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> uważna obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowany (np. leczenie aktywne)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) przeżycie wolne od choroby (DFS – <i>disease-free survival</i>) wyniki zorientowane na pacjenta (PROs – <i>patient-reported outcomes</i>): jakość życia, objawy związane z chorobą bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki 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"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne 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 Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 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).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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 leczeniu adjuwantowym 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 leczeniu adjuwantowym 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

10 Załączniki

10.1 Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM v.7

Tabela 42. Klasyfikacja TNM v.7 w raku płuca (*Wrona 2010*).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T1	Guz o największym wymiarze ≤3 cm
T1a	Guz o największym wymiarze ≤2 cm
T1b	Guz o największym wymiarze > 2–3 cm
T2	Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca
T2a	Guz o największym wymiarze > 3–5 cm
T2b	Guz o największym wymiarze > 5–7 cm
T3	Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne
T4	Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
– – regionalne węzły chłonne	
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnątkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrz płucnych
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnątki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M – przerzuty odległe	
M1	Przerzuty odległe
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
M1b	Obecność przerzutów do odległych narządów

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza

Tabela 43. Stopnie klinicznego zaawansowania raka płuca wg klasyfikacji TNM v.7 (Wrona 2010).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1a	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T2	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1

10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 44. 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 45. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Szczegóły		
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	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 46. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Cancer Institute (NCI)*.

Szczegóły		
Poziom dowód w naukowych	1	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)
	i.	Podwójnie zamaskowane
	ii.	Niezamaskowane
	2	Nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne
	i.	Populacyjne, kolejne serie przypadków
	ii.	Kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)
	iii.	Nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe)
Istotność punktów końcowych	A	Całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego
	B	Śmiertelność specyficzna dla przyczyn
	C	Ocena jakości życia
	D	Pośrednie surogaty
	i	Przeżycie wolne od zdarzenia
	ii	Przeżycie wolne od choroby
	iii	Przeżycie wolne od progresji
	iv.	Wskaźnik odpowiedzi guza.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 47. 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 48. 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
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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

10.3 Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Tabela 49. Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Numer zlecenia (źródło) wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>8/2022 (AOTMiT Tecentriq 28/2022)</p> <p>Wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia [...].</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u> Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</u> produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 <p>w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, <u>pod warunkiem:</u> [...].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à20 ml, jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w drugiej linii leczenia u chorych po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii w stadium rozsiały, niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i>, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji).</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [...].</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących ATEZO z pembrolizumabem (PEMBRO).</p> <p>W związku z tym Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie tych substancji czynnych na podstawie dostępnych badań RCT (<i>IMpower110; KEYNOTE 024; KEYNOTE 042</i>). Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO vs PEMBRO w</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

odniesieniu do badanych punktów końcowych: przeżycie całkowite pacjentów, progresję choroby, uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie i jakości życia.

Profil bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO, oceniany na podstawie porównania pośredniego był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie w zakresie częstości: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs); ciężkich zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. Ponadto w przypadku oceny pojedynczych zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w żadnym z wykonanych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszone ryzyko występowania zdarzeń po stronie ATEZO odnotowano w ocenie AEs prowadzących do przerwania leczenia: RR = 0,31 (95% CI: 0,18; 0,53), NNH = 7 (95% CI: 5; 12). Wśród głównych ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośredniego porównania ATEZO oraz PEMBRO i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator, które to wiąże się z ograniczeniami metodologicznymi. Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w ramach badań *head-to-head*. W związku z tym brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie świadczy o ich równorzędności, na co zwróciło także uwagę NICE w rekomendacji refundacyjnej. Ponadto włączone do analizy badania były badaniami bez zaślepienia, co rzutuje na obniżenie ich jakości i niepewność wnioskowania. Dodatkowo na niepewność analizy wpływa fakt, że w ocenie ekspresji PD-L1 w badaniach wykorzystywano kilka testów immunohistochemicznych, o nieco różnych właściwościach i wynikających stąd definicjach wysokiej ekspresji PD-L1 (test SP142, 22C3 oraz SP263), a także, że dla najdłuższych okresów obserwacji nie została przeprowadzona analiza podstawowa, a analiza wrażliwości. Dodatkowo w IMpower110 warto zwrócić uwagę na niespójność wyników w dłuższym okresie obserwacji w zakresie istotności statystycznej dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania ATEZO vs. CHT, ponieważ dla wysokiej ekspresji PD-L1 wg testu 22C3 różnica między badanymi grupami osiągnęła istotność statystyczną (Mediana OS: ATEZO 20,6 mies. (17,2; 27,1) vs CHT 12,3 mies. (9,1; 16,5)) natomiast dla pozostałych dwóch testów, w tym dla testu podstawowego w tym badaniu, wynik nie był już istotny statystycznie SP142 (Mediana OS: ATEZO 20,2 mies. (17,20; 27,90) i CHT 13 mies. (7,40; 17,00)) i SP263 (Mediana OS: ATEZO 20,20 mies. (17,20; 25,60))

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

vs CTH 14,70 mies. (10,20; 17,60)). W tym miejscu warto zwrócić uwagę, na wyniki porównania Mediany OS z badań klinicznych z rzeczywistą praktyką kliniczną dla PEMBRO i CHT, ponieważ w rzeczywistej praktyce różnica pomiędzy tymi technologiami była nieznaczna, sięgająca 0,3 mies. (Mediana OS: CHT 7,7 mies. vs PEMBRO 8,0 mies.) natomiast w badaniach klinicznych wynosiła 9 mies. (Mediana OS: CHT 11 mies. vs PEMBRO 20 mies.). Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [...].

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie weryfikacyjnej. Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq, spowoduje [...]. Niepewność wnioskowania na podstawie tej analizy związana jest w szczególności z określeniem liczebności populacji docelowej. Pewnym ograniczeniem jest także oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Tecentriq oraz jego udział docelowy, jak również przyjęcie modelowego czasu do zakończenia terapii. Ponadto, na niepewność oszacowań wpływa także konserwatywne założenie przyjęte przy oszacowaniu wydatków o zastępowaniu wyłącznie populacji leczonej PEMBRO. Nadal są pacjenci, którzy mogą mieć niepotwierdzoną ekspresję PD-L1, a nie są kierowani na badania molekularne. W rezultacie zamiast otrzymywać PEMBRO poddawani są chemioterapii – karboplatyna lub cisplatyna w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetrekselem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Wobec czego wydatki w tej grupie pacjentów będą konsekwentnie rosły obciążając budżet płatnika. [...]. Zidentyfikowano 5 rekomendacji: jedną pozytywną (HAS 2021), trzy pozytywne warunkowe (NICE 2021; SMC 2021; G-BA 2021) oraz jedną negatywną (NCPE 202) dotyczących stosowania wnioskowanej technologii. W rekomendacji negatywnej nie zaakceptowano propozycji cenowej, jednak w toku negocjacji wyłączonych z informacji publicznej lek ostatecznie włączono do systemu refundacji. W rekomendacjach warunkowo pozytywnych warunek dotyczył występowania ekspresji PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ lub na komórkach immunologicznych naciekających guz $\geq 10\%$, a także braku mutacji *EGFR*, *ALK*. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz, a także rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści dla budżetu płatnika publicznego z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq (atezolizumab) [...] Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

<p>16/2018 (AOTMiT Tecentriq 16/2018)</p> <p>Wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie <u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. <i>capping</i>). W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” <u>pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu <i>POPLAR</i>. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetrekselem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii.</p> <p>Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>
--	---	--

[...] fragmenty utajnione.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 50. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C.34)” (załącznik B.6. do MZ 22/08/2022).

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 <i>EGFR</i>).</p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</p> <p>1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor - EGFR</i>) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień II– - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest</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> <p>a) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</p> <p>b) Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i> oraz <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie <i>EGFR</i>, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego);</p> <p>c) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>d) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>e) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>f) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>g) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>h) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</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>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 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;
 - 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
 - 1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;
 - 1.7. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;
 - 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);
 - 1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - 1.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

m) Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia

- a) Morfologia krwi z rozmazem;
- b) Oznaczenia stężenia kreatyniny;
- c) Oznaczenie stężenia bilirubiny;
- d) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- e) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- f) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- g) Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;
- h) EKG;
- i) Oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu.

Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni.

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii: Punkty a-h co 6-12 tygodni.

W przypadku durwalumabu: Punkty g-h co 12 tygodni.

W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią:

- Punkty a-f przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej)
- Punkty g-h w odstępach 6-12 tygodniowych

W przypadku atezolizumabu w terapii niedrobnokórkowego raka płuca wymienione badania

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 1.11. Czynności wątroby umożliwiające leczenie:
- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- 1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo dakomitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
- 1.14. Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
- 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.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

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

powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.

W fazie indukcji (podawanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w terapii drobnokomórkowego raka płuca-- 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 (z wyjątkiem badań czynności tarczycy) powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych. Badania czynnościowe tarczycy powinny być wykonywane co 12 tygodni.

W przypadku niwolumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych

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 badani-- 14 dni).

W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne-- zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.

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.

3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

**powodu zaawansowanego nowotworu – -
ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)**

- 2.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
- raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
 - raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub
 - raka niedrobnokomórkowego NOS;
- 2.2. W przypadku kwalifikacji do:
- pierwszej linii leczeni– - 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,
 - drugiej linii leczeni-- obecność mutacji T790M w genie *EGFR* potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- 2.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień II– - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 2.4. Progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu, gefitynibu lub dakomitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z

- Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

Badania wykonywane są co 3 miesiące.

W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuc-- co 2 cykle.

W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczeni-- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania-- 14 dni).

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymienione badania wykonywane są co 9-12 tygodni.

W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjn-- zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.

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.

4. Monitorowanie programu

- Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- mutacją aktywującą w genie *EGFR* – dotyczy stosowania ozymertynibu w drugiej linii leczenia;
- 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;
- 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;
- 2.7. Wiek powyżej 18. roku życia;
- 2.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
- 2.9. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);
- 2.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

- ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- b) Uzupelnienie 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;
- 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);
- 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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

-
- 2.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 2.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- 2.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 2.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
- 2.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- 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.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie *ALK* przy wykorzystaniu substancji czynnej:

- kryzotynib (rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie**

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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),

- b) alektynib (rearanżacja genów *ALK*) albo cerytynib (rearanżacja genów *ALK*) albo brygatynib (rearanżacja genów *ALK*) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo w leczeniu pacjentów z zaawansowanym *ALK*-dodatni niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem *ALK*,
- 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.

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);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 3.2. Obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation* – 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 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;
- 3.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień II – 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;
- 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;
- 3.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 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);
- 3.6. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- 3.7. Wiek powyżej 18 roku życia;
- 3.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 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);
- 3.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 3.11. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 3.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- 3.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub cerytynibu lub brygatynibu lub lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 3.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

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:

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 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 uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
- 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:
 - a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większą-- kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w monoterapii
 - b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% -kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu:
 - i. w raku niepłaskonabłonkowym – w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (karboplatiną albo cisplatyną) 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 paklitakselem i karboplatiną w leczeniu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie) a następnie pembrolizumab w leczeniu podtrzymującym;

- 4.4. Wykluczenie 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;
- 4.5. Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
- 4.6. Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;
- 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;
- 4.8. Wiek powyżej 18. roku życia;
- 4.9. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 4.10. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- 4.11. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

-
- 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, tłuszczycy i bielactwa;
 - 4.12. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu i pochodnych platyny;
 - 4.13. Czynność nerek umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy dla monoterapii pembrolizumabem;
 - b) klirens kreatyniny powyżej lub równy 45 ml/mi-
- dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą karboplatynę;
 - c) klirens kreatyniny powyżej lub równy 60 ml/mi-
- dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą cisplatynę i pemetreksed;
 - 4.14. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
 - 4.15. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego;
 - 4.16. Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;
 - 4.17. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

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 nowotworu) 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)

- 5.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;
- 5.2. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK 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;
- 5.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień II– - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 5.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 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;
- 5.6. Wiek powyżej 18. roku życia;
- 5.7. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 5.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- 5.9. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 5.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 5.11. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 5.12. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

-
- 5.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
 - 5.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
 - 5.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
 - 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.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

6. 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 nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu

- 6.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;
- 6.2. Zaawansowanie miejscowe (stopień II– - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

-
- 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;
 - 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;
 - 6.5. Wiek powyżej 18. roku życia;
 - 6.6. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 6.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);
 - 6.8. Wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;
 - 6.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - 6.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
 - 6.11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
-

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;

6.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;

6.13. Wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;

6.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjąte-- 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania;
- 7.4. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);
- 7.5. Stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;
- 7.6. Wiek powyżej 18 roku życia;
- 7.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- 7.8. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 7.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 7.11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy;
- 7.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 7.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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;
- 8.4. Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 8.5. Wiek ≥ 18 . roku życia;
- 8.6. Stopień sprawności 0-1 według kryteriów WHO/ECOG;
- 8.7. Brak współwystępujących chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą odpowiedniego leczenia;
- 8.8. Nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 8.9. Czynność nerek umożliwiająca leczenie: (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 8.10. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie
- 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;
- 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, dakomitynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

(kryzotynib, 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 9.1.1., 9.1.2., 9.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.

9.1.1. Stosowanie leków anty-EGFR (w ramach pierwszej linii (afatynib, dakomitynib, ozymetrynib) lub drugiej linii leczenia (ozymetrynib)) lub anty-ROS1 lub anty-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;

9.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- a) przed leczenie-- 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);

9.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

- a) zmiany pierwotne-- - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miąższu

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);

- b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografii-- 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);

9.2. Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

niedrobnokomórkowego 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 przerwanie 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;
- 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;
- e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;

9.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- a) przed leczenie-- nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- b) w czasie leczeni-- co 3 miesiące (w przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuc-- co 2 cykle)(ważność badani-- 14 dni);

9.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- a) zmiany pierwotne– - 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);
- b) zmian przerzutowych– - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografii–- USG, magnetyczny rezonans–- MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).

9.3. Inhibitor PDL1 (durwalumab)

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.

9.3.1. Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

9.3.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- a) przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii;
- b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).

9.3.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

- a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.

10. Kryteria wyłączenia z programu

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):

- a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub
- b) wyraźne powiększenia się istniejących zmian niemierzalnych, lub
- c) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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);

10.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

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 event*-- version 4.03.);

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.);

10.5. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;

10.6. Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 9.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;

10.7. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

-
- 10.8. Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
 - 10.9. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
 - 10.10. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);
 - 10.11. Po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku-- dotyczy stosowania durwalumabu.

11. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 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.
- 11.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 11.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 11.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 11.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 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.

12. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

12.1. Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych afatynibem, ozymertynibem, kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem, pembrolizumabem, niwolumabem, atezolizumabem, nintedanibem, durwalumabem, dakomitynibem lub lorlatynibem w 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.

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.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

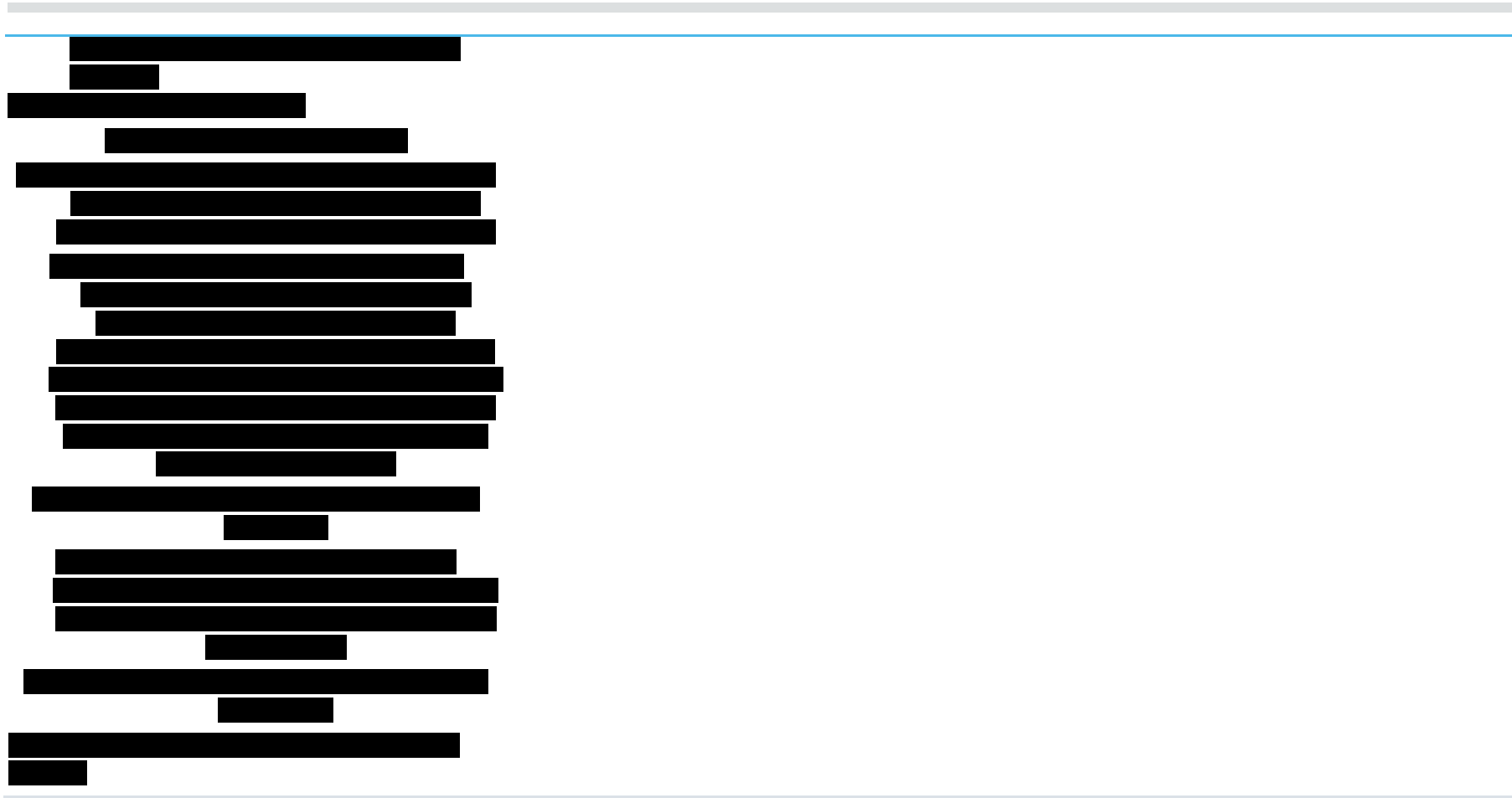
w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

[REDACTED]

[REDACTED]

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza



TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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

Tabela 52. 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 22/08/2022).

Substancja czynna	Nazwa postaci 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 białkowyc-- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowyc-- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowyc-- 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 sporządzenia roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	1183.0, Atezolizumab	19389,24	20358,70	20358,70	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 180 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	18445,64	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	8783,64	9222,82	9222,82	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	16139,94	B.6.	bezpłatny
<i>Ceritinibum</i>	Żykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.	bezpłatny

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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, 200 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	13940,42	14637,44	14637,44	B.6.	bezpłatny
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	17425,53	18296,81	18296,81	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	3245,13	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	6490,26	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 45 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	9735,39	B.6.	bezpłatny
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzania 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 sporządzania 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. powl., 100 mg	30 szt.	1225.0, Lorlatynib	21747,53	22834,91	22834,91	B.6.	bezpłatny
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powl., 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, Nintedani-- 2	9743,12	10230,28	10230,28	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	60 szt.	1178.0, Nintedani-- 2	6192,00	6501,60	6501,60	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	60 szt.	1178.0, Nintedani-- 2	9288,00	9752,40	9752,40	B.6.	bezpłatny
<i>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzania 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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzania 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
<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 leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2022</i>).....	15
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2021, Travis 2015</i>).....	16
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>Krzakowski 2022</i>).....	17
Tabela 4. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>Krzakowski 2022</i>).....	20
Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2021</i>).....	20
Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2021</i>).....	27
Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. - (<i>Jassem 2021</i>).....	28
Tabela 8. Klasyfikacja pTNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Bychkov 2022</i>).....	29
Tabela 9. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.8 (<i>Goldstraw 2016</i>).....	32
Tabela 10. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2022, Jassem 2021</i>).....	33
Tabela 11. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (<i>Jassem 2021</i>).....	34
Tabela 12. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2020</i> (<i>Sung 2021</i>).....	35
Tabela 13. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>IARC 2020</i>).....	35
Tabela 14. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2019 (<i>KRN 2022</i>).....	36
Tabela 15. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2019 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2022</i>).....	37
Tabela 16. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (<i>PKPO 2021</i>).....	37
Tabela 17. Liczba pacjentów z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce wg opinii ekspertów (<i>AWA Tagrisso 2021</i>).....	38
Tabela 18. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca</i> ” w latach 2017-2019 (<i>JGP NFZ 2021</i>).....	39
Tabela 19. Liczba chorych z rakiem płuca (ICD-10 C34) zakwalifikowanych w latach 2012-2017 do programu lekowego „ <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</i> ” (<i>AWA Alecensa 2018</i>).....	39
Tabela 20. Rozpowszechnienie cech molekularnych mających wpływ na wybór leczenia.....	40
Tabela 21. Udział chorych z poszczególnymi zakresami ekspresji PD-L1 wśród chorych na wczesnego NDRP.....	41
Tabela 22. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (<i>Śliwczyński 2019</i>).....	41

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 23. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2021).	42
Tabela 24. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” w latach 2017-2019 (JGP NFZ 2021).	42
Tabela 25. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (Łazarski 2019).	43
Tabela 26. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2021).	43
Tabela 27. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2021).	44
Tabela 28. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (ZUS 2021).	45
Tabela 29. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2021).	46
Tabela 30. Schematy CHT rekomendowane w ramach leczenia adjuwantowego (NCCN 5.2022).	55
Tabela 31. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.	61
Tabela 32. [REDAKTOWANA]	67
Tabela 33. [REDAKTOWANA]	69
Tabela 34. [REDAKTOWANA]	69
[REDAKTOWANA]	69
Tabela 35. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.	77
Tabela 36. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.	78
Tabela 37. [REDAKTOWANA]	80
Tabela 38. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).	85
Tabela 39. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	102
Tabela 40. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.	104
Tabela 41. Zasady refundacji leku Tecentriq® wg rekomendacji CADTH (CADTH 2022).	105
Tabela 42. Klasyfikacja TNM v.7 w raku płuca (Wrona 2010).	118
Tabela 43. Stopnie klinicznego zaawansowania raka płuca wg klasyfikacji TNM v.7 (Wrona 2010).	119
Tabela 44. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).	119
Tabela 45. Kategorie rekomendacji w wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	120
Tabela 46. Kategorie rekomendacji w wytycznych National Cancer Institute (NCI).	120
Tabela 47. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO).	121

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Tabela 48. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM).....	121
Tabela 49. Oceny AOTMiT dla leku Tecentriq® w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.....	123
Tabela 50. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C.34)” (załącznik B.6. do MZ 22/08/2022).....	127
Tabela 51. Wnioskowany program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C.34)”.....	156
Tabela 52. 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 22/08/2022).....	160

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (<i>Krzakowski 2022</i>)	19
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (<i>Krzakowski 2022</i>).....	22
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (<i>Krzakowski 2022</i>).	23
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (<i>Krzakowski 2022</i>).	24
Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (<i>Krzakowski 2022</i>).	48
Wykres 6. Oszacowanie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pełną resekcję i leczenie adjuwantowe chemioterapią wg badania ankietowego OPH.	72
Wykres 7. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie badania ankietowego OPH.	74
Wykres 8. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych KRN.	75
Wykres 9. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych Globocan.	76
Wykres 10. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce – na podstawie danych NFZ.	76
Wykres 11. Oszacowanie liczebności populacji, KRN i Globocan 2023 rok.	79
Wykres 12. Oszacowanie populacji docelowej, KRN i Globocan 2023.	82

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

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.
- 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.4331.2.8.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- AOTMiT Gavreto 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Gavreto (pralsetynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 10/2022. Data ukończenia: 09.02.2022 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Gavreto_10_2022_BIP.pdf
- 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_6_6_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVOY®) 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: 03.10.2022 r.
- AOTMiT Retsevmo 2022** Retsevmo (selperkatynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 21/2022 Data ukończenia: 09.02.2022 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Retsevmo_21_2022_BIP.pdf
- AOTMiT Tagrisso 18/2022** AOTMiT. Tagrisso, Osimertinibum, Tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058; Tagrisso, Osimertinibum, Tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065. Wskazanie: we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Dostępne online pod adresem:

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7672-18-2022-zlc> Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- AOTMiT
Tecentriq
16/2018** AOTMiT. Materiały do zlecenia 16/2018. Tecentriq, atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34). Wskazanie: niedrobnokomórkowy rak płuca.
- AOTMiT
Tecentriq 2022** AOTMiT. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022. Dostępne online pod adresem:
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%200T%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- AOTMiT
Tecentriq
28/2022** AOTMiT. Materiały do zlecenia 28/2022. Tecentriq, Atezolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; Tecentriq, Atezolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167. Wskazanie: w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.
- Arslan 2015** Arslan D, Tural D, Koca T, Tastekin D, Kaymak Cerkesli A, Basaran H, Gunduz S, Murat Tatli A, Sezgin Goksu S, Uysal M, Kargi A, Kargi B, Koral L, Ibrahim Bassorgun C, Unal D, Mutlu H, Senol Coskun H, Ozdogan M, Bozcuk H. Prognostic factors in clinical stage T4N2 locally advanced non-small cell lung cancer. J BUON. 2015 Mar-Apr;20(2):573-9.
- ASCO-CCO 2022** Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2022 Apr 1;40(10):1127-1129. Dostępne online pod adresem: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/10226>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- AWA Alecensa
2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna Nr OT.4331.28.2018. Data ukończenia: 27.09.2018. Dostępne online pod adresem:
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- 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: 03.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- AWA Tecentriq 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>
- AWMSG 2022** AWMSG. Atezolizumab. Reference numer: 4471. Date of issue: 01/02/2022. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq7/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- BIA Alunbrig 2019** HealthQuest Sp. k. Brygatynib (Alunbrig) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, październik 2019.
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 50/2020
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6620-50-2020-zlc>
- BIA Alunbrig 2020** HTA Consulting sp. z o.o. Sp. k. Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. Analiza wpływu na budżet, Wersja 2.0. Kraków, czerwiec 2020.
Analiza oceniana przez AOTMiT w ramach zlecenia 311/2020
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7168-311-2020-zlc>
- Bychkov 2022** Bychkov A. Staging. PathologyOutlines.com Dostępne online pod adresem: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorstaging.html>. Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- CADTH 2022** CADTH. Atezolizumab. Project Number: PC0269-000. Last Updated : September 20, 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/atezolizumab>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Chouaid 2018** Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, Dramard-Goasdoue MH, Barth J, Hoffmann H, Potter V, Barlesi F, Price M, Chirila C, Hollis K, Sweeney C, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer. 2018;124:310-316.
- ChPL Tagrisso 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymetrynib) z dnia 7 kwietnia 2022 r – EMEA/H/C/00412 – R/0044. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- ChPL Tecentriq® 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Collaud 2018** Collaud S, Provost B, Besse B, Fabre D, Le Chevalier T, Mercier O, Mussot S, Fadel E. Should surgery be part of the multimodality treatment for stage IIIB non-small cell lung cancer? J Surg Oncol. 2018 Jun;117(7):1570-1574.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Detterbeck 2018** Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Jan;155(1):356-359.
- DGHO 2021** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021. Dostępne online pod adresem:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html#ID0EW6AG>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- 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: 03.10.2022 r.
- EMA 2013** European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Date for coming into effect 1 July 2013. Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- ESMO 2020** ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- ESMO 2021** Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1637-1642. Dostępne online pod adresem:
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.

- ESMO 2022** ESMO-MCBS. ESMO-MCBS Scorecards. ATEZOLIZUMAB. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- ESMO 2022a** ESMO-MCBS. ESMO-MCBS EVALUATION FORMS. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- FDA Tecentriq® 2022** FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. Action date: 01/21/2022.
Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761034s043lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Felip 2021** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): Randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$ der TC, EGFR/ALK-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/849/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Goldstraw 2016** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
- Huang 2020** Huang X, Zhang TZ, Li GH, Liu L, Xu GQ. Prevalence and correlation of anxiety and depression on the prognosis of postoperative non-small-cell lung cancer patients in North China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19087.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 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&population_s=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: 03.10.2022 r.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Innowo 2021** Innowo 2021. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-67] Atezolizumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 27.09.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-67.html>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Jassem 2021** 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: 03.10.2022 r.
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
Data ostatniego dostępu: 31.03.2022 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 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Nowotwory klatki piersiowej. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(1):1-41.
- Lee 2020** Lee YH, Hu CC, Humphris G, Huang IC, You KL, Jhang SY, Chen JS, Lai YH. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1101-1108.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- Lyons 2017** Lyons G. Lung cancer cases. Journal of Thoracic Oncology 2017;12:1 (S190-S192) Supplement 1. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.170>
- 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.
- 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 22/08/2022** Obwieszczenie z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 roku.
- NCCN 5.2022** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2022 — September 26, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- NCI 2022** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- NCPE 2022** NCPE. Atezolizumab (Tecentriq®) for adjuvant treatment of NSCLC. HTA ID: 22036. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-adjuvant-treatment-of-nsclc-hta-id-22036/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- Neppl 2019** Neppl C, Keller MD, Scherz A, Dorn P, Schmid RA, Zlobec I, Berezowska S. Comparison of the 7th and 8th Edition of the UICC/AJCC TNM Staging System in Primary Resected Squamous Cell Carcinomas of the Lung-A Single Center Analysis of 354 Cases. Front Med (Lausanne). 2019 Sep 4;6:196. doi: 10.3389/fmed.2019.00196. PMID: 31552253; PMCID: PMC6737333.
- NICE 2022** NICE Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA823]. Published: 28 September 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- OPH 2022** Badanie dziennikowe wykonane przez firmę Open Pharma House, Warszawa, 2022
- 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: 03.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza

- 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 Jan;21(1):3-17. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339680/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- SMC 2022** SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: SMC2492. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2492/>
Data ostatniego dostępu: 03.10.2022 r.
- 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: 03.10.2022 r.
- Taber 2020** Taber S., Pfannschmidt J., "Validation of the 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system in a German cohort of surgically resected patients" Innovative Surgical Sciences, vol. 5, no. 1-2, 2020, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1515/iss-2020-0010>
- 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, Powell 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.
- Wrona 2010** Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Pneumonologia i Alergologia Polska 2010; 78 (6): 407–417.
- 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: 03.10.2022 r.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza