

Analiza Problemu Decyzyjnego

TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych

w leczeniu chorych na raka płuca

Wykonawca

Aestimo SC Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
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.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 marca 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	20
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	23
2.3 Obraz kliniczny.....	23
2.4 Rozpoznanie	26
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	35
2.5.1 Rokowanie w raku drobnokomórkowym	36
2.5.2 Rokowanie w raku niedrobnokomórkowym	36
2.6 Epidemiologia	37
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	40
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	47
2.9 Leczenie	48
2.9.1 Leczenie drobnokomórkowego raka płuca.....	48
2.9.1.1 Wytyczne kliniczne	49
2.9.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.....	54
2.9.2.1 Wytyczne kliniczne	58
2.9.3 Finansowanie leczenia raka płuca w Polsce	81
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	89
3 Wybór populacji docelowej.....	92
4 Liczebność populacji docelowej	95
5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)	99
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	100
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	116
6 Rekomendacje agencji HTA.....	118
6.1 Rekomendacje AOTMiT	118
6.2 Rekomendacje zagraniczne	123
7 Dobór komparatorów.....	138

8	Dobór punktów końcowych	139
9	Zakres analiz	143
9.1	Analiza kliniczna	143
9.2	Analiza ekonomiczna	146
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	147
10	Załączniki	149
10.1	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	149
10.2	Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)	151
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	168
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca	170
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	188
10.5	Wnioskowany program lekowy	222
10.6	Opis kwestionariuszy	223
10.6.1	Kwestionariusz EORTC IL57	223
10.6.2	Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (CTQS)	223
10.6.3	Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia	223
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	224
	Spis Tabel	224
	Spis Wykresów	227
	Piśmiennictwo	228

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa, ALT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARDS	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (z ang. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
ASCO	Amerykańskie towarzystwo onkologii klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>)
ATEZO	Atezolizumab
AUC	Krzywa zmian stężenia leku w czasie (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AURA	<i>Auvergne Rhône-Alpes</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTIMI
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BRAF	Gen kodujący białko B-Raf
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen karcynoembrionalny (z ang. <i>Carcino-Embryonic Antigen</i>)
cfDNA	Wolne pozakomórkowe DNA (z ang. <i>Circulating Free DNA</i>)
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (z ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computer Tomography</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTH	Chemioterapia
CTQS	<i>Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire</i>
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Small Cell Lung Cancer, SCLC</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EGFRI	Inhibitory EGFR (z ang. <i>EGFR Inhibitors</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (z ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ES	Stadium rozległe DRP (z ang. <i>Extensive Stage</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska
EUS	Przezprzełykowa ultrasonografia (z ang. <i>Esophageal Ultrasonography</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (z ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>

IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny Współczynnik Efektywności Kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICI	Inhibitory Immunologicznych Punktów Kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i>)
IHC	Immunohistochemia
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IV	Podanie dożylne (z ang. <i>Intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	Stadium ograniczone DRP (z ang. <i>Limited Disease</i>)
LDH	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss Of Heterozygosity</i>)
MCBS	<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Score</i>
MET	Gen kodujący białko Met
MRI	Rezonans Magnetyczny (MR, MRI, z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (z ang. <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
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (CNS, z ang. <i>Central Nervous System</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	<i>CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)

pERC	<i>The CADTH pCODR Expert Review Committee</i>
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
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>)
PKPO	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Efekty zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Poziom Sprawności (w skali Zubroda-ECOG-WHO)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pTNM	Patomorfologiczna klasyfikacja TNM
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RET	Gen kodujący kinazę dla cząsteczek sygnałowych z rodziny GDNF (z ang. <i>Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing System</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Rentgenografia
RTK	Receptorowe kinazy białkowe (z ang. <i>Receptor Tyrosine Kinases</i>)
SC	Podanie podskórne (z ang. <i>Subcutaneous</i>)
SCLC	Rak drobnokomórkowy płuca (z ang. <i>Small Cell Lung Carcinoma</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	<i>Service Médical Rendu</i>
SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>

TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
USG	Ultrasonografia
VASLG	<i>Veterans Administration Lung Cancer Study Group</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Liczba utraconych lat życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, udostępnianego zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq® podawanego w postaci infuzji dożylniej.

Substancja czynna zawarta w ocenianym preparacie jest identyczna z zawartą we wcześniej zarejestrowanym i stosowanym leku zawierającym atezolizumab do wlewów dożylnych (IV, z ang. *intravenous*). Wskazania wnioskowane dla leku Tecentriq SC są tożsame ze wskazaniami, w których terapia atezolizumabem jest finansowana obecnie. Umożliwienie obok leczenia dożylnego terapii preparatem zawierającym atezolizumab do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy

zachowanej, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwa względem standardowych postaci leków.

Problem zdrowotny

Szacuje się, że w 2020 roku raka płuca 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 (20 572 nowych przypadków w 2021 r.) i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (20 841 zgonów w 2021 r.). Spośród wszystkich nowozdiagnozowanych na nowotwory płuca około 15% przypadków stanowi drobnokomórkowy rak płuca, a 85% przypada na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z prognozami Ministerstwa Zdrowia zawartymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych zachorowalność na raka płuca w Polsce będzie rosła i wyniesie ponad 32,5 tys. nowych przypadków w 2029 roku. Również liczba pacjentów leczonych na raka płuca systematycznie wzrasta, według danych NFZ o około 10% rocznie.

Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciężko 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 przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań, którego jedna 15 ml fiolka roztworu zawiera 1875 mg atezolizumabu (125 mg atezolizumabu w 1 ml). Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie.

Postać do wstrzyknięć podskórnych leku Tecentriq® łączy atezolizumab z technologią dostarczenia leku Enhance® firmy Halozyme Therapeutics. Technologia dostarczenia leku Enhance opiera się na opatentowanej rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie PH20 (rHuPH20), enzymie, który miejscowo i tymczasowo degradowuje hialuronan – glikozaminoglikan lub łańcuch naturalnych cukrów w organizmie – w przestrzeni podskórnej. Zwiększa to przepuszczalność tkanki pod skórą, umożliwiając wniknięcie leku Tecentriq oraz szybkie rozproszenie jego cząstek i wchłonięcie do krwiobiegu.

Wybór populacji docelowej

Wnioskowana populacja chorych jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia atezolizumabem podawanym we wlewie dożylnym prowadzona w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023). Populacja ta obejmuje cztery podgrupy dorosłych chorych z rozpoznaniem

niedrobnokomórkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca:

1. niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP), do stosowania w monoterapii:

1.1. **po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii:** z rozpoznaniem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, po wcześniejszej radykalnej (cecha R0) resekcji guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i przebyłą chemioterapią uzupełniającą opartą na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

1.2. **do leczenia pierwszej linii:** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz brakiem obecności mutacji

aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

- 1.3. **do leczenia kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia),

w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

2. **drobnokomórkowego raka płuca (DRP), do leczenia pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji:** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem klinicznym: stadium choroby rozległej (*extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiającą przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych, ze stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Aktualna praktyka, niezaspokojone potrzeby zdrowotne i dobór komparatorów

Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje dwa produkty lecznicze zawierający atezolizumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych w dawkach 840 mg i 1200 mg (Tecentriq IV), które są objęte refundacją m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).

W ramach obecnie udostępnianej terapii atezolizumabem we wlewach dożylnych początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® IV musi być podana przez 60 minut, a jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Należy mieć przy tym na uwadze długotrwałość terapii

atezolizumabem. Refundowane w Polsce leczenie atezolizumabem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzone jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub w przypadku podawania leku w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii przez okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację terapii. Ponadto sama procedura zakładania dostępu żylnego uważana jest za inwazyjną, a w przypadkach terapii obejmujących powtarzanie wlewów w kolejnych cyklach, takich jak terapie onkologiczne, często konieczne jest wszczęcie portu naczyniowego – co wiąże się z ryzykiem zakażeń, zakrzepów, jak również z dyskomfortem chorych i zwiększeniem kosztów leczenia. Długotrwały czas podawania leków i obserwacji po wlewach, związany ze stosowaną terapią w infuzji dożylniej, jak również procedury związane z koniecznością uzyskania dostępu żylnego, stanowią z perspektywy pacjentów niepożądane aspekty dostępnego obecnie podejścia terapeutycznego. Ponadto terapia dożylna stanowi obciążenie ośrodków, w których prowadzone jest leczenie, z uwagi na czas i zasoby wykorzystywane w celu przygotowania i administracji leków. Nowa postać leku jako roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawiera jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych zmniejsza czas potrzeby na podanie leku w porównaniu do postaci dożylniej, gdyż wstrzyknię-

cie podskórne w udo trwa jedynie około 7 minut. Udostępnienie pacjentom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu do podań podskórnych daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy.

Zmniejszenie obciążenia ośrodków opieki zdrowotnej, jak i ograniczenie czasu przebywania pacjentów w placówkach medycznych stanowi obecnie bardzo istotną, niezaspokojoną potrzebę.

Wnioskowana technologia medyczna, tj. terapia produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab SC), w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stanowić dodatkową opcję terapii atezolizumabem, dokładnie w tych samych wskazaniach, w których wymieniony lek jest obecnie refundowany w leczeniu raka płuc tj. zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla atezolizumabu IV stosowanego w leczeniu raka płuc. Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię atezolizumabem prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanego preparatu podawanego w postaci infuzji dożylniej, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią. Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq SC uznano leczenie atezolizumabem tj. preparat atezolizumab do podawania dożylnego (Tecentriq IV) stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią, identyczną do zdefiniowanych dla wnioskowanej interwencji (tj. karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w populacji dorosłych chorych na raka płuca, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, udostępnianego zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq® podawanego w postaci infuzji dożylniej.

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 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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 roku życia
 - ECOG 0-1
 - **Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji** (cecha R0) guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i **pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny** zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia, o **wysokim ryzyku wznowy** (z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2), i z odsetkiem komórek nowotworowych z **ekspresją PD-L1 \geq 50%** w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); lub
 - **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego** (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), **w leczeniu 1-szej linii** (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z odsetkiem komórek nowotworowych z **ekspresją PD-L1 \geq 50%** oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub
 - **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego** (radiochemioterapia, radioterapia,

chirurgia), w leczeniu kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), **we wszystkich typach NDRP**, po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub

- **Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej** wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** atezolizumab roztwór do wstrzyknięć podskórnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** atezolizumab roztwór do infuzji dożylnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - farmakokinetyka
 - skuteczność kliniczna:
 - przeżycie całkowite / śmiertelność (OS);

◦ przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [leczenie adjuwantowe NDRP];

◦ przeżycie wolne od progresji (PFS);

◦ odpowiedź kliniczna;

◦ jakość życia;

- **bezpieczeństwo:**
 - zdarzenia niepożądane;
 - immunogenność;
- **ocena drogi podania:**
 - korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentów (wszystkie wyniki raportowane w badaniach);
 - korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach)
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji i obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® 1875

mg roztwór do wstrzykiwań 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 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). 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 „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 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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 raka płuca w zdefiniowanych programem lekowym populacjach. 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 przyjmując 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.

**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® roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych, w ramach programu lekowego w populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:

1. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, w monoterapii;
2. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w monoterapii;
3. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;
4. Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

Substancja czynna zawarta w ocenianym preparacie jest identyczna z zawartą we wcześniej zarejestrowanym i stosowanym leku zawierającym atezolizumab do wlewów dożylnych (IV, z ang. *intravenous*). Wskazania wnioskowane dla leku Tecentriq SC są tożsame ze wskazaniami, w których terapia atezolizumabem jest finansowana obecnie. Umożliwienie obok leczenia dożylnego terapii preparatem zawiera-

jącym atezolizumab do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu leczenia z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków.

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 2023*).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (*ICD-10 2019*) oraz ICD-11 (*ICD-11 2023*).

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
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 kliniczny 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 płuca, w obrębie których wyróżnia się dodatkowe kategorie, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (Jassem 2023).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
	rak drobnokomórkowy
	rak płaskonabłonkowy
rak niedrobnokomórkowy	rak gruczołowy
	rak wielkokomórkowy
	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki mięsakowe
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowaty)
	rakowiaki
	guzy mezenchymalne
nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

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

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (PTOK 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 neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynno-komórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) • Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

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 (*PTOK 2022*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych (*PTOK 2022*). Najprawdopodobniej rozwija się on z komórki macierzystej, która ma zdolność do wielokierunkowego różnicowania i pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej (*Jassem 2023*).

Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, ze względu na zawarte w dymie tytoniowym substancje rakotwórcze, jest palenie. Ocenia się, że palenie czynne jest przyczyną około 90% zachorowań u mężczyzn i 80% zachorowań u kobiet, podczas gdy palenie bierne odpowiada za około 1/3 zachorowań u osób niepalących, które mieszkają z palaczami tytoniu, oraz za około 1/4 zachorowań wśród pozostałych niepalących. Istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce przypisuje się również zanieczyszczeniu powietrza. Ryzyko zachorowania zwiększa także ekspozycja na radon w domach, zależna zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowej warstwie gleby. Mniejsze znaczenie przypisuje się innym czynnikom, takim jak predyspozycja genetyczna, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Jednakże, część z wymienionych substancji może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (*Jassem 2023*).

Również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów (zwiększenie aktywności *KRAS* i *EGFR*) oraz genów supresorowych (zmniejszenie aktywności *TP53*, *RB*, *LRP1B*), są odpowiedzialne za rozwój i progresję raka płuca. Typowa dla tego nowotworu jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p (*Jassem 2023*).

2.3 Obraz kliniczny

Rak płuca rozwija się zazwyczaj centralnie w okolicy dużych oskrzeli, zwanej "zmianą przywęłkową," lub obwodowo. W rzadkich przypadkach, nowotwór występuje jako pojedyncza zmiana obwodowa bez powiększenia węzłów chłonnych (*PTOK 2022*).

Objawy podmiotowe można podzielić na ogólne, związane z miejscowym rozprzestrzenianiem się nowotworu (naciekanie struktur śródpiersia, przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwoju przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (patrz Tabela 4) (Krzakowski 2022).

Tabela 4. Objawy raka płuca (Krzakowski 2019, Jassem 2023).

Objawy ogólne	Objawy związane z szerzeniem się nowotworu
<ul style="list-style-type: none"> • ból stawów • ogólne osłabienie • ubytek masy ciała • podwyższenie ciepłoty ciała • zaburzenia czucia powierzchniowego • objawy zakrzepowego zapalenia żył • inne objawy zespołów paranowotworowych 	<ul style="list-style-type: none"> • kaszel (niepokojąca jest szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących; jest to najczęstszy objaw występujący u > 50% chorych) • duszność (występuje u 30-40% chorych) • krwiotłucie (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 wyczerpanie i osłabienie. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenia regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (Jassem 2023).

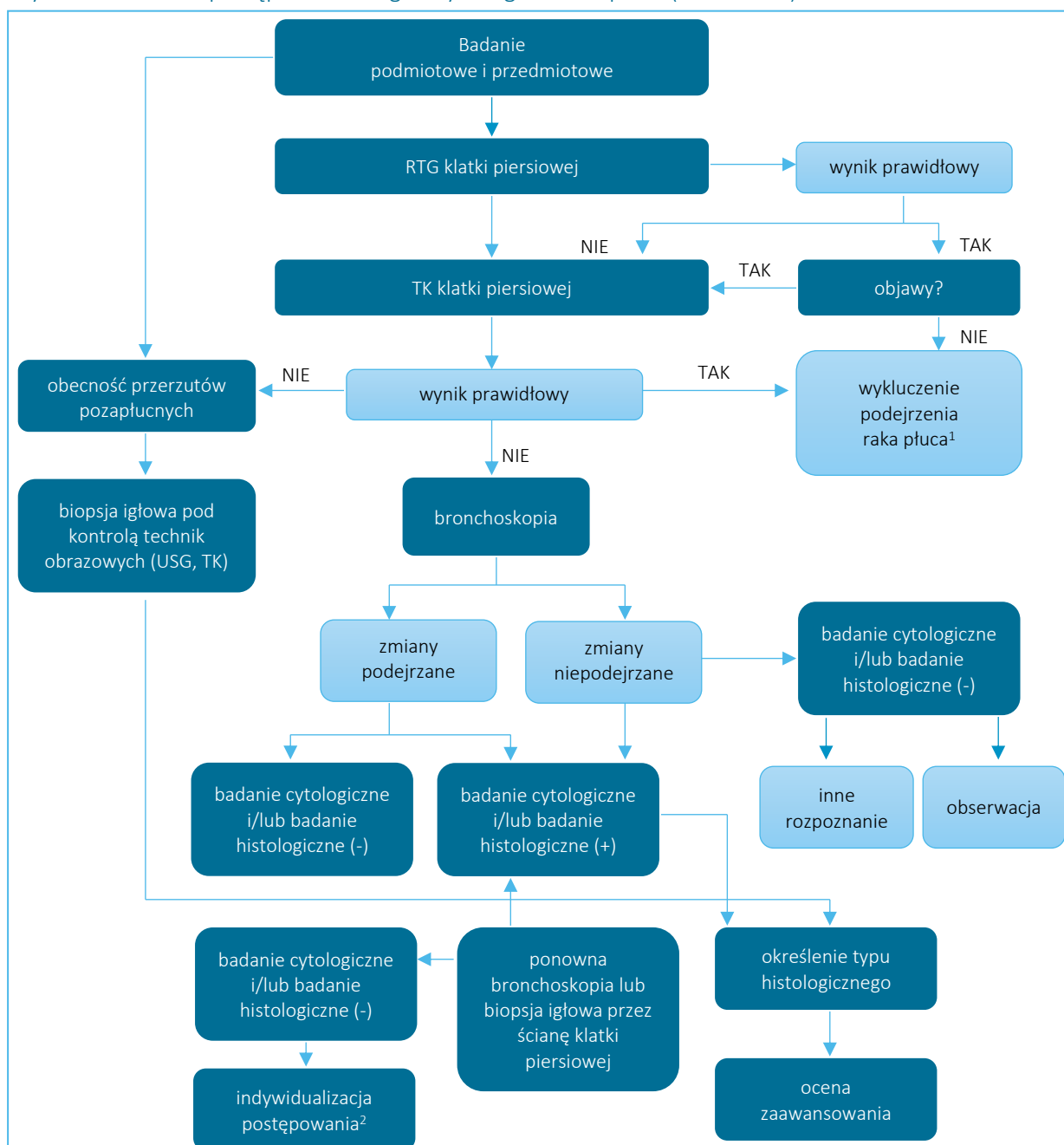
Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (PTOK 2022). Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju

przerzutów w wątrobie (*Jassem 2023*). 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*).

2.4 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca, co przedstawiono na poniższym wykresie (PTOK 2022).

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



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

W przypadku podejrzenia raka płuca, badanie podmiotowe obejmuje wywiad w celu identyfikacji objawów oraz dokładnej oceny aktywnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, obecności przypadków nowotworów w rodzinie i ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (PTOK 2022).

Bezwzględną przesłanką do dalszej diagnostyki jest obecność asymetrycznych objawów w badaniu fizykalnym układu oddechowego u osoby, która jest obciążona zwiększonym ryzykiem rozwoju raka płuca (PTOK 2022). Podczas badania fizykalnego osób z podejrzeniem raka płuca szczególną uwagę należy zwrócić na objawy opisane w poniższej tabeli. **Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce** raka płuca obejmują badania obrazowe, morfologiczne oraz laboratoryjne szczegółowo opisane poniżej.

Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2023).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • 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 mięszu płucnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych węnkowych 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 tylnoprzodnej i bocznej • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonnych) • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • badanie płynu z jamy opłucnej – płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego • ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS) – umożliwia ocenę rozległości i głębokości nacieku nowotworowego, niektórych węzłów chłonnych śródpiersia oraz wykonanie biopsji cienkoigłowej tych węzłów • 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 • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinotomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

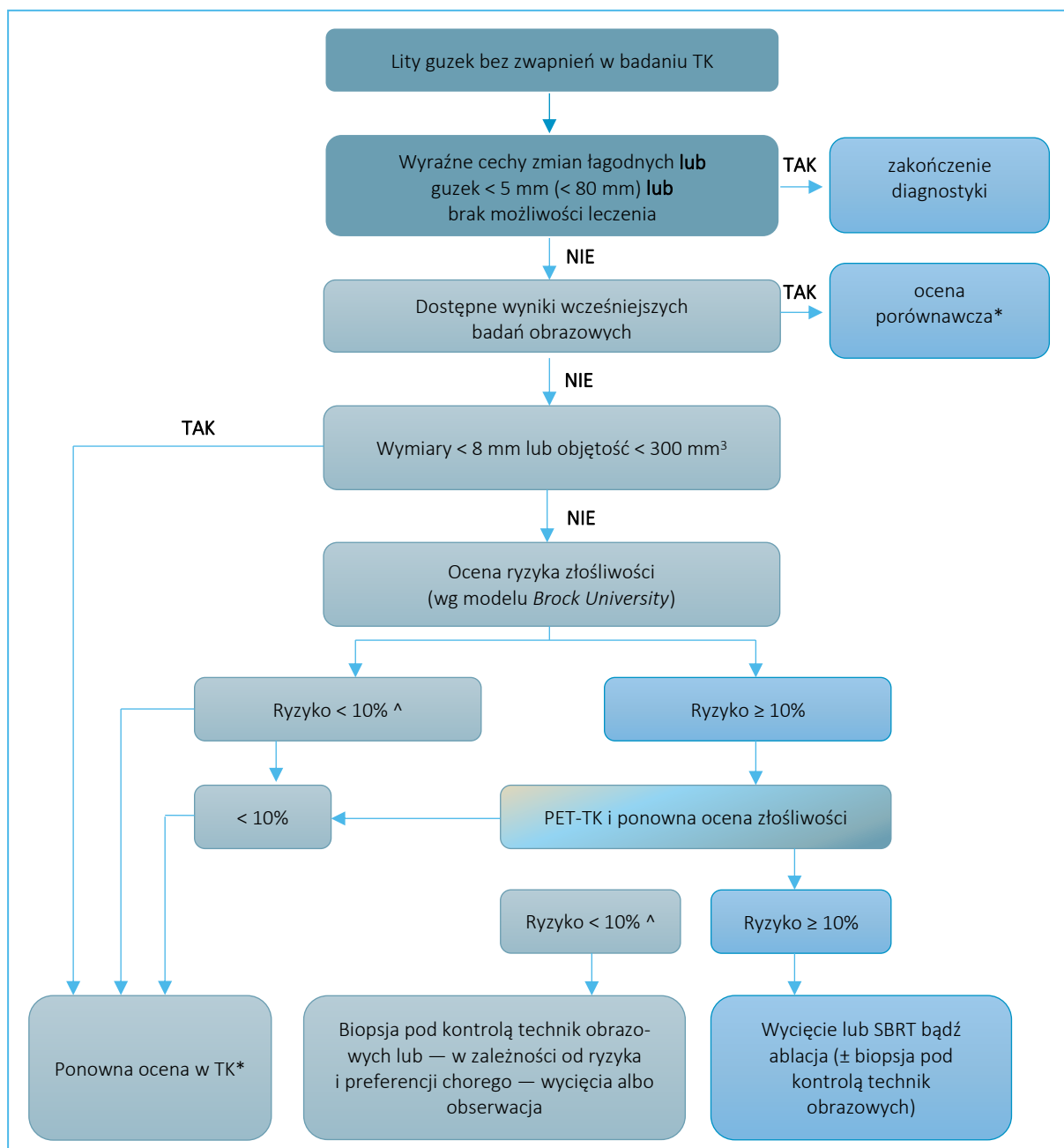
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą wykazywać znaczną różnorodność. Podejrzenie raka płuca powinno być szczególnie uzasadnione, gdy w konwencjonalnym badaniu rentgenowskim klatki piersiowej stwierdza się cień okrągły (zmiana całkowicie jednorodna, częściowo jednorodna lub tzw. mleczna szyba); zmiany zarysu wnęki; zaburzenia powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowe; lub obecność płynu w jamie opłucnej (PTOK 2022).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania rentgenowskiego nie wyklucza obecności guza w miejscach trudno dostępnych (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub istnienia małej zmiany wewnątrzskrzelowej. Z tego powodu u wszystkich pacjentów z podejrzeniem objawów zaleca się wykonanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z użyciem dożylnego środka cieniującego (badanie powinno obejmować również górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych przypadkach może być również zalecane badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które pozwala na dokładną ocenę stanu struktur otaczających (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona, lub duże naczynia) (PTOK 2022).

Jeśli w mięszu płuc występuje pojedynczy guzek o niejasnym charakterze i średnicy do 3 cm, zaleca się postępowanie zgodne z wytycznymi *British Thoracic Society* (patrz Wykres 2, Wykres 3 i Wykres 4), które obejmuje ocenę możliwości przeprowadzenia resekcji i ocenę prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (PTOK 2022).

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

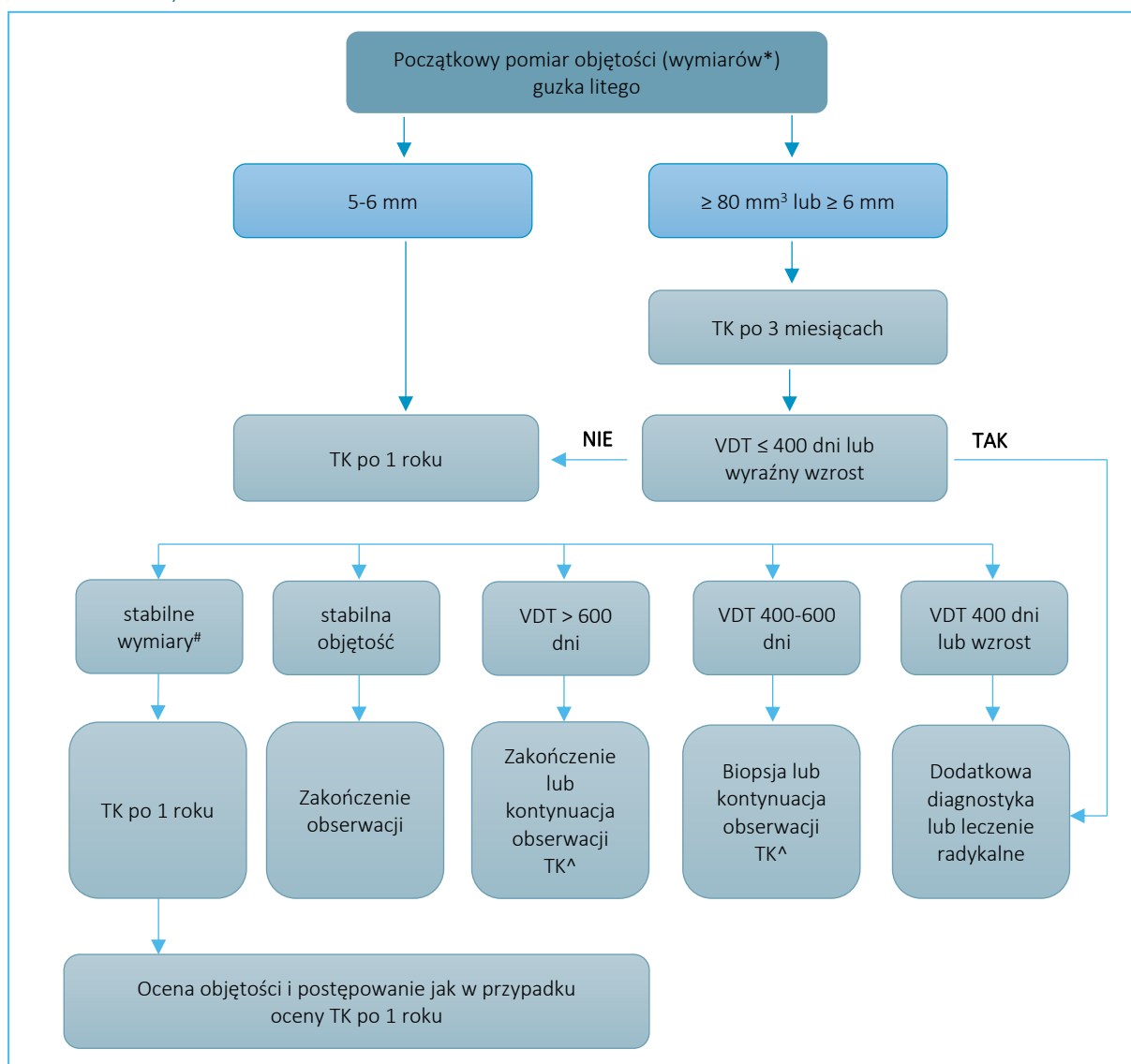


* według wskazówek przedstawionych na Wykres 3;

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

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



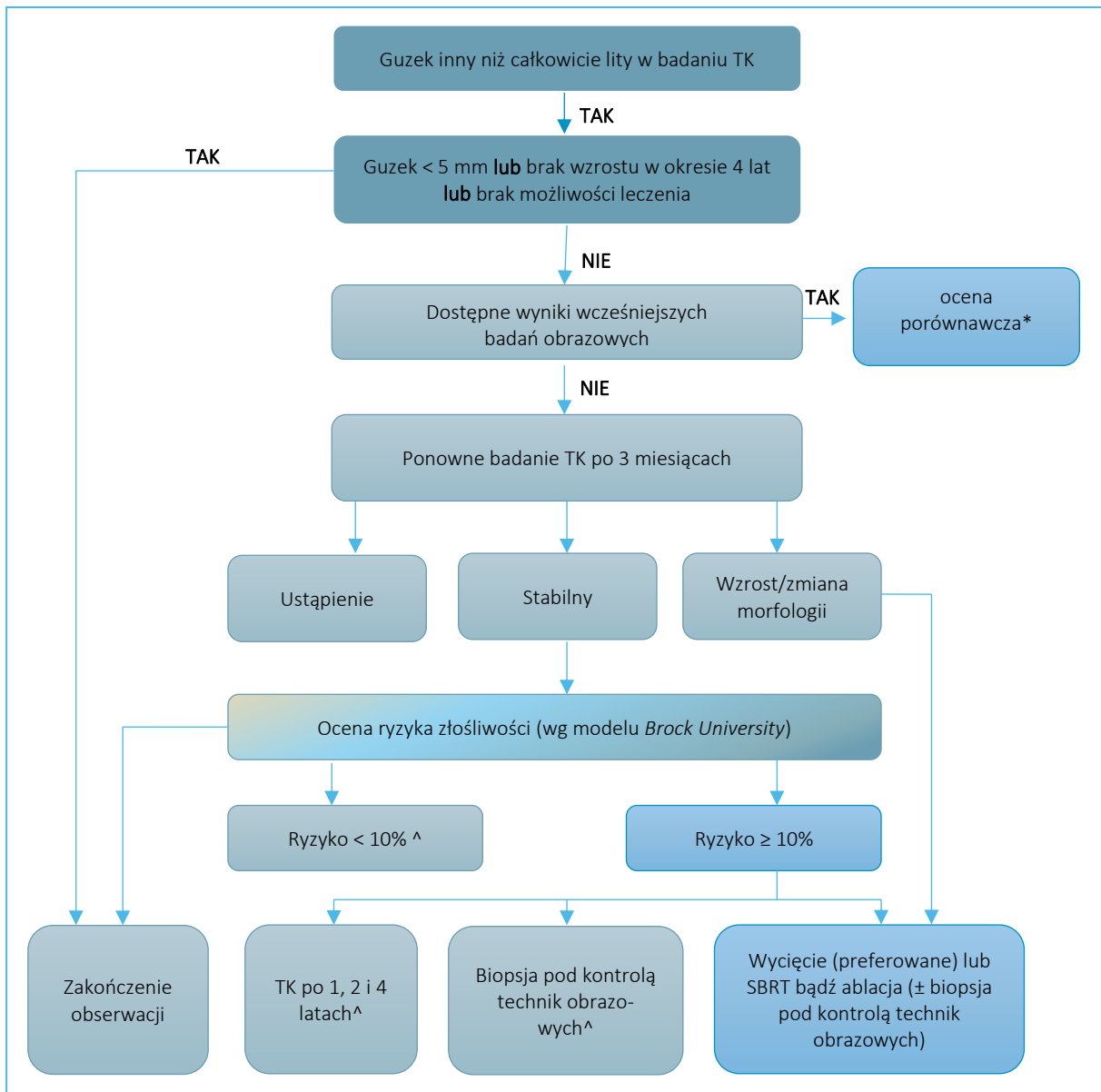
* Tylko w sytuacjach, gdy pomiar objętości nie jest możliwy;

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*).

Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 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 tomografią komputerową (TK) umożliwia rozróżnienie między zmianami łagodnymi a złośliwymi oraz identyfikację wskazań do dalszych badań lub obserwacji. Jest również użyteczne w ocenie rozległości nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym, radykalną radioterapią (RT) lub radiochemioterapią (RCHT), i powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (PTOK 2022).

Badania obrazowe mózgu (preferowana jest MR), powinny być przeprowadzone przed leczeniem radykalnym u pacjentów w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz stopniu III przed radykalną RCHT; dla pozostałych pacjentów, wykonuje się badanie tylko w przypadku wystąpienia podejrzanych objawów. Ocena układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest zalecana u pacjentów z objawami sugerującymi przerzuty (*PTOK 2022*).

Dla pacjentów z rakiem drobnokomórkowym, ważne jest wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem. U pacjentów bez cech rozsiewu zaleca się PET-TK całego ciała, a jeśli to niemożliwe, scyntyografię kości z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. U pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca rutynowo wykonuje się także MR mózgu (*Jassem 2023*).

U osób z podejrzeniem raka płuca zalecane jest badanie bronchofiberoskopowe, gdyż jego wynik jest niezbędny w trakcie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, a także umożliwia pobranie materiału cytologicznego lub histologicznego oraz jest pomocne w ocenie zaawansowania nowotworu. Podczas badania zaleca się jednoczesne pobranie biopsji, wymazu szczoteczkowego i popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cytologicznej i histologicznej na poziomie 80%. W przypadku zmian centralnych, podczas biopsji śródmiąższowej, zaleca się pobranie co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą ultrasonografii (EBUS lub EUS) służy głównie do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (*PTOK 2022*).

Spośród badań laboratoryjnych zalecane jest wykonanie morfologii krwi z różnicowaniem leukocytów, oznaczenia stężenia elektrolitów, aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy, badania ogólnego moczu oraz parametrów biochemicznych oceniających funkcję wątroby i nerek. W przypadku wystąpienia nieprawidłowości zaleca się dalsze badania. Niektórzy pacjenci z rakiem płuca mogą wykazywać zwiększone stężenia markerów nowotworowych, takich jak antygen rakowo płodowy (CEA) we wszystkich postaciach raka, fragment cytokeratyny 19 (CYFRA 21.1) typowy dla raka płaskonabłonkowego oraz swoista enolaza neuronowa (NSE) charakterystyczna dla raka drobnokomórkowego. Stężenie tych markerów koreluje z masą nowotworu, ale ich oznaczanie nie jest zalecane klinicznie (*Jassem 2023*).

Ocena patomorfologiczna i molekularna jest istotna dla ustalenia typu i podtypu histologicznego raka płuca, określenia zasięgu nowotworu, różnicowania między zmianami pierwotnymi a wtórnymi, oceny stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrywania istotnych zaburzeń genetycznych mających znaczenie dla wyboru leczenia systemowego. Badania patomorfologiczne obejmują histologiczną ocenę wy-

cinka pobranego podczas bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli, histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego oraz wykonanie badań immunohistochemicznych (IHC). W przypadkach trudności w uzyskaniu materiału do badań, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych sugerujących obecność nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (PTOK 2022).

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga także zaawansowanych badań molekularnych. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym, a także w obecności krążącego DNA (cfDNA) w osoczu krwi, które pochodzi z komórek nowotworowych (biopsja płynna). W przypadku negatywnego wyniku analizy cfDNA zaleca się ponowną biopsję (PTOK 2022).

Ocenę zaawansowania raka płuca dokonuje się na podstawie skali TNM, która uwzględnia trzy cechy guza: T (guz pierwotny), N (regionalne węzły chłonne) i M (przerzuty odległe). Poniższa tabela przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca zgodnie z aktualną klasyfikacją Unii do Kontroli Nowotworów (UICC) z 2017 roku.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Jassem 2023).

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 bronchoskopowym 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 oskrzela, ale niedochodzący 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

Cecha	Objaw
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 węzłowych 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 węzłowych lub śródpiersia — przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką 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 2023).

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

Stopień	Charakterystyka		
	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

W drobnokomórkowym raku płuca stosowano klasyczną, uproszczoną dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu, zaproponowaną przez VALCSG (z ang. *Veterans Administration Lung Cancer Study Group*). W klasyfikacji tej wyróżniano chorobę ograniczoną (LD, z ang. *limited disease*) i rozległą (ED, z ang. *extensive disease* lub ES, z ang. *extensive stage*). Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza rozpoznanie postaci rozległej (Krzakowski 2007, Krzakowski 2019). Obecne stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazuje na preferencję stosowania w DRP klasyfikacji TNM, podobnie jak w NDRP (Krzakowski 2019).

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (PTOK 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przerzuty najczęściej pojawiają się w regionalnych węzłach chłonnych, a następnie w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym. Przerzuty mogą również występować w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (Krzakowski 2022). Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (Jassem 2023).

2.5.1 Rokowanie w raku drobnokomórkowym

Czynniki korzystnie wpływające na rokowanie w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci choroby, obejmują dobry stan sprawności, brak znaczącego ubytku masy ciała, płeć żeńską, wiek poniżej 70 lat oraz prawidłowe stężenie dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy. W przypadku zaawansowanego stadium choroby, oprócz wymienionych czynników, lepsze rokowanie dotyczy chorych z pojedynczym ogniskiem przerzutowym (*Krzakowski 2007*).

Ogółem, rokowanie w przypadku drobnokomórkowego raka płuca jest gorsze niż w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (*PTOK 2022*). Ze względu na wyjątkową skłonność tego nowotworu do rozsiewu, około 70% chorych ma już uogólnioną postać choroby w chwili rozpoznania. Wskaźniki przeżycia 3-letnie w przypadku stadiów choroby ograniczonej i rozległej wynoszą odpowiednio 12-25% i $\leq 2\%$ (*Krzakowski 2007*). Historyczne dane wskazują, że mediana przeżycia chorych bez leczenia wynosi 12 tygodni w przypadku postaci ograniczonej drobnokomórkowego raka płuca i 6 tygodni w przypadku choroby uogólnionej (*Sher 2008*).

2.5.2 Rokowanie w raku niedrobnokomórkowym

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, kluczowym czynnikiem prognostycznym jest początkowy stopień zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stadium, istotne są również stan sprawności pacjenta i utrata masy ciała. Doszczętna resekcja mięszu płucnego pozostaje jedyną skuteczną formą leczenia, jednak tylko około 20% chorych jest kwalifikowanych do operacji. W tej ograniczonej grupie pacjentów, tylko około 40% przeżywa 5 lat, a na ogół wpływ na to mają także zgony z innych przyczyn, takie jak nowotwory wtórne, choroby układu sercowo-naczyniowego czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) (*Jassem 2023*).

Skuteczność leczenia operacyjnego zależy od początkowego stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetki 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego wynoszą odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25% w stopniach I, II i IIIA. U pacjentów w stopniu III, którzy otrzymują radio(chemio)terapię, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 30%. W przypadku rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza zazwyczaj roku, a odsetek przeżyć ponad 2 lata jest niewielki, sięgający kilkunastu procent. Lepsze wyniki można osiągnąć dzięki zastosowaniu leczenia celowanego i immunoterapii (*Jassem 2023*).

2.6 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 drobnokomórkowego raka płuca oraz niedrobnokomórkowego raka płuca.

Rak płuca

Świat i Europa

Standaryzowane wskaźniki zapadalności i śmiertelności na raka płuca według płci, na podstawie danych z GLOBOCAN 2020 (*Sung 2021*), zostały zestawione poniżej:

Tabela 8. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg GLOBOCAN 2020 (*Sung 2021*).

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

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

Tabela 9. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (*IARC 2020*).

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

W 2020 roku rak płuca został zdiagnozowany u 2,2 miliona osób, przyczyniając się do 1,8 miliona zgonów (IARC 2020).

Polska

Rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy w Polsce i jest główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami (KRN 2024, AWA Tagrisso 2021). Najnowsze dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). W 2021 roku odnotowano 20 572 nowych przypadków zachorowań na raka płuca i 20 841 zgonów z powodu tego schorzenia (KRN 2024). Spadek liczby zachorowań o ponad 15% w 2021 roku w porównaniu do relatywnie stałej liczby z poprzednich lat jest tłumaczony mniejszą wykrywalnością nowotworów, co związane jest z wpływem pandemii COVID-19, która rozpoczęła się w 2020 roku. Szacuje się, że liczba nowych diagnoz nowotworów spadła o około 20% w 2020 roku w porównaniu do roku 2019, co jest zbieżne z danymi raportowanymi w innych krajach europejskich (NIO PIB 2021).

Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
zachorowania										
kobiety	6 838	7 084	7 503	7 727	8 018	7 947	8 103	8 640	7 397	8 240
mężczyźni	15 539	14 872	14 963	14 834	14 995	14 138	13 842	14 099	11 713	12 332
łącznie	22 377	21 956	22 466	22 561	23 013	22 085	21 945	22 739	19 110	20 572
zgony										
kobiety	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825	8 076	8 205	8 002	7 795
mężczyźni	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902	14 211	13 046
łącznie	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812	23 324	23 695	23 107	22 213	20 841

W Polsce w 2021 roku rak oskrzela i płuca (ICD-10: C34) stanowił 14,63% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 9,44% u kobiet. Ponadto, był przyczyną 25,79% wszystkich zgonów związanych z nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 18,10% u kobiet. Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce (KRN 2024).

Tabela 11. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2021 roku w podziale na płeć (KRN 2024).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
mężczyźni	67,15	79,13	71,04	86,70
kobiety	41,99	38,43	39,72	36,42
ogółem	54,15	54,98	54,86	56,55

Według oszacowań podanych w wytycznych praktyki klinicznej PTOK chorobowość 5- i 10-letnia raka płuca wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 przypadków (dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 30 449 i 37 274 przypadków dla 5 lat oraz 19 213 i 23 993 przypadków dla 10 lat) (PTOK 2022).

Prognozowana zachorowalność na raka płuca w Polsce według szacunków Ministerstwa Zdrowia zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wyniesie ponad 32,5 tys. nowych przypadków w 2029 roku. Zgodnie z prognozami GLOBOCAN na rok 2040 przewiduje się 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu tego nowotworu (PKPO 2021).

Dodatkowo, według danych NFZ, liczba leczonych pacjentów na raka płuca w Polsce systematycznie rośnie. W ciągu 5 lat (lata 2012-2017) przybyło około 10% nowych pacjentów. Warto jednak zaznaczyć, że te dane obejmują wszystkich chorych na raka płuca, niezależnie od stopnia zaawansowania i typu nowotworu, co oznacza, że większość z nich jest leczona za pomocą metod chirurgicznych, chemioterapii i radioterapii (PKPO 2021).

Tabela 12. 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

Drobnokomórkowy rak płuca

Szacuje się, że drobnokomórkowy rak płuca stanowi około 15% wszystkich nowozdiagnozowanych zachorowań na nowotwory płuca. Spośród nich około 70% diagnozowanych jest w stadium rozległym

(Rossi 2018). Większość przypadków DRP odnotowuje się pomiędzy 35 a 75 r.ż., a z największą częstością między 55 a 65 r.ż. (De Lima 2005).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów raportowanymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tagrisso, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u polskich chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (AWA Tagrisso 2021). Udział pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem płuca w oparciu zidentyfikowane na stronach AOTMiT analizy wpływu na budżet dla leków Alecensa, Gavreto, Keytruda oraz Opdivo, których autorzy wykonali obszernie i nie budzące zastrzeżeń Agencji wyszukiwanie danych literaturowych, jest niższy – 80-85% przypadków; średnio 85,2% (AOTMiT Alecensa 2018, AOTMiT Gavreto 2022, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021), co jest zgodne z aktualnymi danymi w polskiej literaturze medycznej (Jassem 2023).

Większość zachorowań na NDRP stanowią rozpoznania raka gruczołowego i płaskonabłonkowego, przy wzrastającej częstości występowania tego pierwszego (AOTMiT Gavreto 2022, PTOK 2022). Częstość rozpoznawania raka gruczołowego w Europie sięga do 68% a płaskonabłonkowego wynoszą 25-30%. Częstość rozpoznawania raka wielkokomórkowego szacuje się obecnie na 5-10% (zauważalny jest spadek udziału rozpoznań tego podtypu po wprowadzeniu diagnostyki IHC) (AOTMiT Gavreto 2022).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka płuca stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo związanych z zachorowaniem na drobnokomórkowego raka płuca jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Szacuje się, że rak płuca odpowiada za 15% ogólnych kosztów leczenia nowotworów w krajach Unii Europejskiej, co przekłada się na kwotę 126 miliardów euro (Bristol Myers Squibb 2015).

Dostępna literatura wskazuje na rosnące wydatki na leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od zaawansowania choroby – im bardziej zaawansowane stadium, tym wyższe koszty leczenia (Buja 2021). Szacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na to, że instytucje zbierające informacje dotyczące obciążenia chorobami prezentują dane dotyczące

ogółem raka oskrzeli i płuc. Niemniej jednak można przyjąć, że te wartości w dużej mierze odzwierciedlają liczby związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ponieważ stanowi on największy odsetek nowotworów płuc. Dane literaturowe dotyczące populacji chorych na drobnokomórkowego raka płuca są ograniczone, być może z uwagi na stosunkowo niski odsetek tego rodzaju nowotworu wśród wszystkich przypadków raka płuca. Przyjmuje się, że główne składniki kosztów bezpośrednich związanych z chorobą to wydatki na chemioterapię oraz procedury diagnostyczne, a następnie koszty zabiegów chirurgicznych, wizyt lekarskich i opieki ambulatoryjnej. Dane z Australii sugerują, że koszty bezpośrednie związane z opieką nad pacjentami z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium ograniczonym były wyższe niż koszty opieki nad pacjentami w stadium zaawansowanym (średnio 19,046 dolarów w porównaniu do 12,688 dolarów) (Enstone 2018).

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie „Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze”, wydatki finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na podstawowe usługi opieki zdrowotnej związane z diagnozą raka płuca (kod ICD-10 C.34 z rozszerzeniami) stale rosną, przykładowo o 32% w roku 2017 w porównaniu do 2015 r. (Śliwczyński 2019) (patrz również tabela poniżej).

Tabela 13. 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 latach 2020-2022 w stosunku do roku 2019 zmniejszyła się liczba pacjentów hospitalizowanych, co jak wydaje się związane było z pandemią COVID-19. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ JGP 2023).

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]
2022	40 918	54 489	6 145,74	26 102	160 416 105,5
2021	36 478	48 318	4 849,39	24 025	116 506 594,8
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 B.6. dedykowanego rakom płuca w latach 2017-2022 wskazują na znaczący wzrost wydatków publicznych w analizowanym okresie (NFZ JGP 2023).

Tabela 15. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2021 (NFZ JGP 2023).

Przedmiot refundacji	Kwota refundacji NFZ [zł]					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Leki w programie B.6.	28 750 889,83	64 380 514,92	212 510 421,01	315 456 519,37	478 391 115,78	698 294 176,40

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

Tabela 16. 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 pochodzącymi z badania GBD 2019 obciążenie chorobowe stanowiące przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w 2019 r. wynosiło 709 154 (95% CI: 585 978; 846 723) DALY i 702 585 (95% CI: 579 778; 839 730) (GBD 2019).

Tabela 17. Obciążenie chorobowe stanowiące przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (GBD 2019).

wskaźnik	ogółem	mężczyźni	kobiety
DALY	709 154 (95% CI: 585 978; 846 723)	499 400 (95% CI: 388 812; 626 535)	209 755 (95% CI: 165 023; 266 830)
YLL	702 585 (95% CI: 579 778; 839 730)	494 867 (95% CI: 384 757; 621 948)	207 718 (95% CI: 163 188; 265 055)

DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLL – utracone lata życia (ang. *Years of Life Lost*);

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu płuc i oskrzeli w 2024 roku wydano 12 675 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 304 879 (ZUS 2024). Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	304 879	12 675

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	323 216	13 174
2021	318 830	12 442
2020	338 977	13 128
2019	383 290	14 910
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	438 578	16 714
2014	448 075	16 888

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 519 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 215 osób. Zanotowano, że w 2023 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych i więcej 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 2024).

Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	519	364	141	14	215	134	72	9
2022	612	412	188	12	202	135	65	2
2021	*	*	*	*	158	110	44	4
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	-

*dane niedostępne na stronie ZUS

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 przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 885 pierwszorazowych i 997 ponownych orzeczeń rentownych (ZUS 2024). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2024).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	885	593	222	70	997	736	225	36
2022	897	626	190	81	1117	806	262	49
2021	941	655	204	82	*	*	*	*
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								
2023	266	172	63	31	393	286	83	24
2022	260	170	64	26	414	284	97	33
2021	287	187	64	36	*	*	*	*
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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	595	404	137	54	1170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1128	836	220	72
całkowita niezdolność do pracy								
2023	582	396	147	39	443	336	96	11
2022	607	436	116	55	521	400	106	15
2021	607	436	127	44	*	*	*	*
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								
2023	37	25	12	-	161	114	46	1
2022	30	20	10	-	182	122	59	1
2021	47	32	13	2	*	*	*	*
2020	57	42	14	1	206	161	45	-
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

*dane niedostępne na stronie ZUS

Chorzy z rozpoznaniem raka płuc mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C34 przyznano 13 osobom, w tym 4 kobietom i 8 mężczyznom (ZUS 2024). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2024).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	13	8	4	1

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	7	2	5	-
2021	*	*	*	*
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	-

*dane niedostępne na stronie ZUS.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, jakość życia odnosi się do świadomości jednostki na temat jej pozycji życiowej, uwzględniając kulturę, system wartości, cele, oczekiwania, standardy i obawy. W przypadku pacjentów z chorobami przewlekłymi, ocena jakości życia stanowi istotny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Choroby przewlekłe mogą obniżyć jakość życia z różnych powodów, takich jak skuteczność leczenia, sposób radzenia sobie z chorobą i dostęp do opieki medycznej (*Trindade 2019*).

Jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka płuca ulega znacznej redukcji, na co mają wpływ zarówno związane z chorobą objawy czy pogarszające się samopoczucie, jak i uciążliwość stosowanego leczenia (*Mitsuhashi 2018*). Warto zaznaczyć, że większość badań koncentruje się na pacjentach z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a informacje dotyczące pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca są ograniczone, jak wykazał przegląd systematyczny *Zwitter 2018*. Osoby z rakiem płuca stawiają czoło licznym wyzwaniom w codziennym życiu, zwłaszcza w kontekście dolegliwości fizycznych związanych z chorobą. Mimo postępów w leczeniu, większość objawów związanych z chorobą nasila się pod względem częstości i intensywności w miarę postępu choroby. W przypadku zaawansowanych nowotworów, jakość życia pacjentów obniża się głównie ze względu na ból wynikający z miejscowego wzrostu nowotworu w klatce piersiowej i przerzutów do innych organów, takich jak układ kostny. Wielu chorych doświadcza objawów postępującego wyniszczenia nowotworowego, co objawia się utratą masy ciała i apetytu. Osłabienie i zmęczenie mają negatywny wpływ na aspekty psychiczne i duchowe, prowadząc do ograniczenia aktywności i spadku ogólnej jakości życia. Badania przeprowadzone na chorych z rozpo-

znaniem ICD-10 C34 wskazują, że ci pacjenci często doświadczają trudności w wykonywaniu codziennych czynności, spędzając większość czasu w domu i potrzebując pomocy innej osoby do podstawowych czynności, takich jak mycie, jedzenie, ubieranie czy korzystanie z toalety. Postęp choroby zazwyczaj prowadzi do utraty pozycji społecznej, związanej z koniecznością zrezygnowania z pracy zawodowej, co wiąże się z obniżeniem dochodów i pogorszeniem warunków życia (*Leppert 2010*).

Oprócz objawów choroby negatywny wpływ na jakość życia chorych mają również agresywne interwencje wymagane do prowadzenia leczenia. Mogą one obniżyć jakość życia zarówno w krótkim, jak i długim okresie np. poprzez utrzymujące się skutki uboczne leczenia/komplikacje z nim związane czy długoterminowe następstwa psychospołeczne (*Rajapakse 2021*). Najczęstszym skutkiem ubocznym leczenia mającym największy wpływ na pacjentów było zmęczenie powodowane przez uciążliwe objawy jak nudności, wymioty, ból i wysypki. Wiele dostępnych terapii jest podawanych w postaci iniekcji dożylnych, co wymaga kilku godzin na podanie i ogranicza leczenie do szpitali lub specjalistycznych placówek, a które wielu pacjentów uważa za doświadczenie bolesne i emocjonalnie stresujące. Dodatkowo, konieczność kilkugodzinnego przebywania w placówce medycznej powoduje konieczność zmiany stylu życia pacjentów i ich opiekunów np. zmianę codziennych nawyków lub nawet porzucenie niektórych codziennych czynności, takich jak prace domowe, dodatkowo obniżając ich jakość życia (*El-Turk 2021*).

2.9 Leczenie

2.9.1 Leczenie drobnokomórkowego raka płuca

Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia raka płuca, opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2022 roku dla większości chorych w stopniach I–III zaleca się jednoczesną radiochemioterapię. W przypadku przeciwwskazań do tej metody, można rozważyć stosowanie kolejno chemioterapii i radioterapii. Zaleca się stosowanie schematu chemioterapii, który obejmuje cisplatinę i etopozyd (*PTOK 2022*).

Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca jest rozważane jedynie w przypadku zaawansowania T1–2 N0 (*PTOK 2022*).

U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III, którzy odpowiedzieli na radiochemioterapię lub chemioterapię, zaleca się elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego. Dawka wynosi 25 Gy w 10 frakcjach, a leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii (*PTOK 2022*).

U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania zaleca się stosowanie chemioterapii lub chemioimmunoterapii z udziałem atezolizumabu, a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważenie elektrywnego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego a u wybranych chorych rozważenie napromieniania klatki piersiowej (PTOK 2022).

Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas leczenia pierwotnego. Opcje mogą obejmować chemioterapię drugiej linii, radioterapię paliatywną lub opiekę objawową (PTOK 2022).

2.9.1.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 08.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów stanowiących populację docelową tj. dorosłych chorych na drobnokomórkowego raka płuca w chorobie rozległej leczonych w ramach I linii. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2022 (PTOK 2022);
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2023 (NCCN 2.2024);
 - *National Cancer Institute* 2024 – 2024 (NCI 2024a);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *Care Ontario* (CCO)– 2023 (ASCO-CCO 2023);
 - konsensus ekspertów kanadyjskich – 2023 (Melosky 2023);
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) – 2021 (ESMO 2021).

W odnalezionych dokumentach wskazano, że w I linii leczenia ES-SCLC należy zastosować CTH w skojarzeniu z immunoterapią (NCCN 2.2024, ASCO-CCO 2023, Melosky 2023, PTOK 2022, ESMO 2021) w schematach karboplatyna + etopozyd + atezolizumab (NCCN 2.2024, ASCO-CCO 2023, ESMO 2021) lub cisplatylna + etopozyd + atezolizumab (ASCO-CCO 2023) lub karboplatyna + etopozyd + durwalumab (NCCN 2.2024, ASCO-CCO 2023, ESMO 2021) lub cisplatylna + etopozyd + durwalumab (NCCN 2.2024, ASCO-CCO 2023, ESMO 2021).

W wytycznych NCCN wskazano, że terapie te są preferowane (kategoria rekomendacji 1) dla pacjentów bez przerzutów miejscowych lub przerzutów do mózgu, w dobrym (PS 0-2), jak i złym stanie ogólnym (PS 3-4) będącym wynikiem zachorowania na SCLC, pacjentów z przerzutami miejscowymi (w połączeniu z RT) oraz chorych z przerzutami do mózgu (*NCCN 2.2024*). Zgodnie z wytycznymi ASCO-CCO leczenie CTH skojarzoną z immunoterapią należy stosować u chorych z brakiem przeciwwskazań do immunoterapii, w tym u chorych starszych w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1) oraz pacjentów z rozsiałym nowotworem w dobrym stanie ogólnym (PS 2) (*ASCO-CCO 2023*). Według ekspertów ESMO leczenie ICIs w skojarzeniu z CTH jest opcją z wyboru dla wszystkich pacjentów z ES-SCLC w stadium zaawansowanym, o PS 0-1 i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii (*ESMO 2021*).

W żadnym z dokumentów nie odniesiono się do możliwości zastosowania atezolizumabu w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jednak należy zauważyć, że wynika to z daty rejestracji tej formy podania leku Tecentriq (11.01.2024 r.)

Poza schematami CTH skojarzonej z immunoterapią w wytycznych dopuszcza się możliwość zastosowania wyłącznie CTH tj. schematów zawierających pochodne platyny (cis- lub karboplatynę) i etopozyd (*NCCN 2.2024, ASCO-CCO 2023, Melosky 2023, PTOK 2022, ESMO 2021*). Zgodnie z wytycznymi ASCO-CCO leczenie to należy rozważyć w przypadku chorych rozsiałym ES-SCLC i stanem ogólnym według skali ECOG PS 3-4 z powodu tego raka (*ASCO-CCO 2023*). Według ekspertów ESMO leczenie to należy zaoferować chorym niekwalifikującym się do immunoterapii z PS 0-1 i PS 2 z powodu SCLC (*ESMO 2021*).

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych zebrano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 10.1 w załączniku.

Tabela 22. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dot. postępowania w I linii leczenia ES-SCLC.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie w I linii leczenia chorych z ES-SCLC
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 (NCCN 2.2024)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pacjenci z ES-SCLC bez przerzutów miejscowych lub przerzutów do mózgu:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>dobry stan ogólny (PS 0-2) lub zły stan ogólny (PS 3-4) z powodu SCLC:</u> skojarzone leczenie systemowe, w tym leczenie wspomagające [2A]; ○ <u>zły stan ogólny (PS 3-4) niewynikający SCLC:</u> postępowanie zindywidualizowane obejmujące, w tym leczenie wspomagające [2A]; • <u>Pacjenci z ES-SCLC i przerzutami miejscowymi:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>zespół górnej żyły głównej lub zwężenie dróg oddechowych na poziomie płata płuca (<i>lobar obstruction</i>) lub przerzuty do kości:</u> leczenie systemowe ± RT do miejsc objawowych. Jeśli istnieje wysokie ryzyko złamania z powodu strukturalnego uszkodzenia kości należy rozważyć stabilizację ortopedyczną i paliatywną EBRT [2A]; ○ <u>kompresja rdzenia kręgowego:</u> rozpoczęcie leczenia sterydami u pacjentów z objawową chorobą neurologiczną [2A]; leczenie systemowe + RT (zwykle sekwencyjna; w przypadku objawów neurologicznych zaleca się zastosowanie RT przed terapią systemową. Terapia systemowa może być rozpoczęta jako pierwsza, jeśli RT nie może być natychmiast zainicjowana lub jeśli kontrola objawów ogólnoustrojowych jest pilniejsza) [2A]; • <u>Pacjenci z ES-SCLC i przerzutami do mózgu:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>bezobjawowi:</u> należy zastosować terapię systemową przed rozpoczęciem RT mózgu [2A] (MR mózgu [preferowany] lub TK z kontrastem powinna być powtarzana po każdym 2 cyklach terapii systemowej do czasu rozpoczęcia RT mózgu lub zakończenia terapii systemowej, w zależności od tego, które wystąpi wcześniej; jeśli przerzuty do mózgu postępują podczas terapii systemowej, zaleca się rozpoczęcie RT mózgu przed zakończeniem terapii systemowej); ○ <u>objawowi:</u> należy zastosować RT mózgu przed rozpoczęciem terapii systemowej, chyba że istnieje natychmiastowe wskazanie do terapii systemowej [2A] (w przypadku objawów neurologicznych zaleca się zastosowanie RT przed terapią systemową. Terapia systemowa może być rozpoczęta jako pierwsza, jeśli RT nie może być natychmiast zainicjowana lub jeśli kontrola objawów ogólnoustrojowych jest pilniejsza); rozpoczęcie leczenia sterydami u pacjentów z objawową chorobą neurologiczną [2A]; <p><u>Terapie systemowe zalecane w wytycznych w I linii leczenia chorych z ES-SCLC^a:</u> Zaleca się przeprowadzenie czterech cykli terapii, ale niektórzy pacjenci mogą otrzymać do sześciu cykli w zależności od reakcji organizmu i tolerancji po czterech cyklach.</p>
	<p>Schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem 1200 mg dzień 1 co 21 dni [1 dla wszystkich] ^{b,d} • karboplatyna AUC 5 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni 1, 2, 3 + atezolizumab 1200 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem 1680 mg dzień 1 co 28 dni [2A] ^{b,d} • karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m² dni 1, 2, 3 + durwalumab 1500 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem 1500 mg dzień 1 co 28 dni [1 dla wszystkich] ^{b,c,d} • cisplatyna 75–80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80–100 mg/m² dni 1, 2, 3 + durwalumab 1500 mg dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle, a następnie podtrzymująca terapia durwalumabem 1500 mg dzień 1 co 28 dni [1 dla wszystkich] ^{b,c,d} <p>preferowane</p>

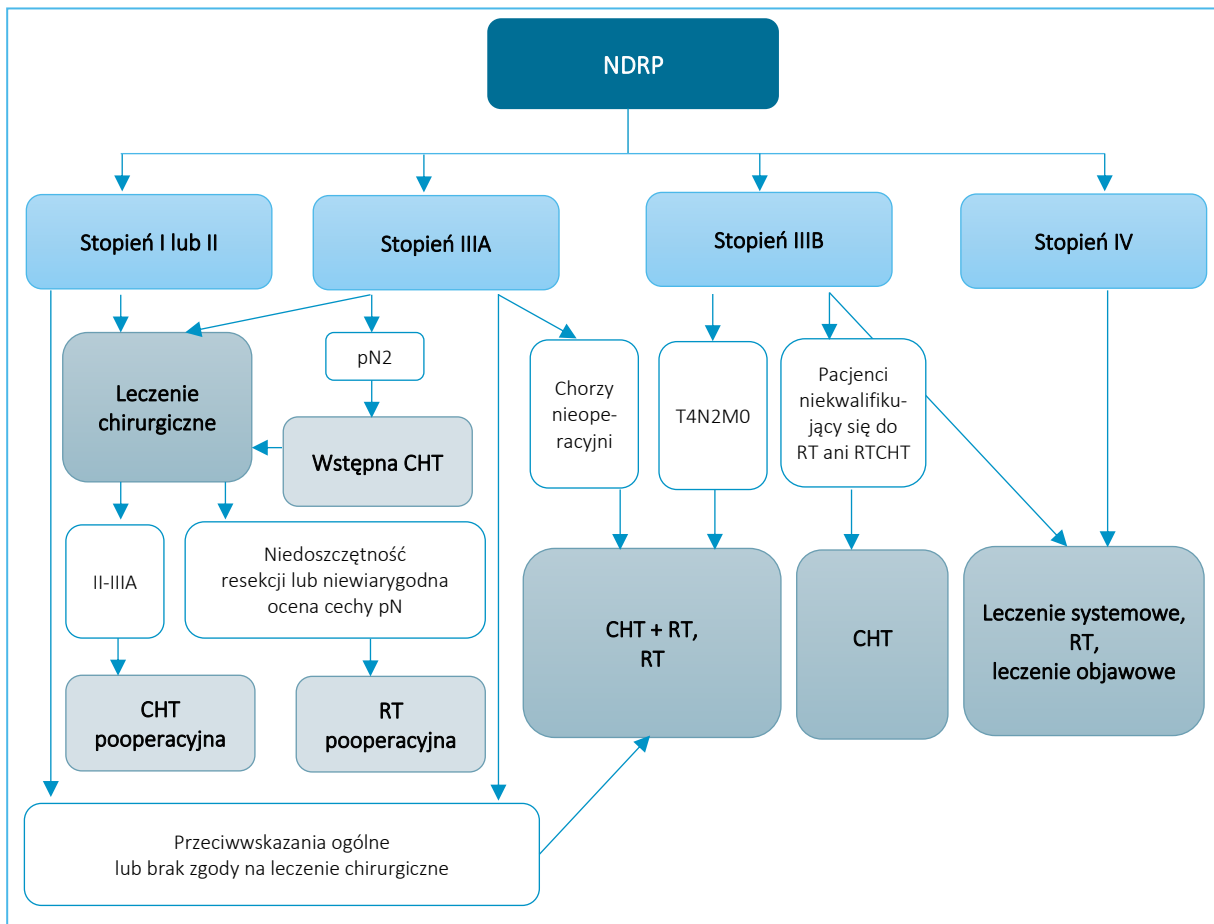
Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie w I linii leczenia chorych z ES-SCLC
inne zalecane schematy leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5–6 dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 75 mg/m² dzień 1 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 80 mg/m² dzień 1 + etopozyd 80 mg/m² dni [2A] • cisplatyna 25 mg/m² dni 1, 2, 3 + etopozyd 100 mg/m² dni [2A]
przydatne w pewnych okolicznościach	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna AUC 5 dzień 1 + iryrotekan 50 mg/m² dni 1, 8, 15 [2A] • cisplatyna 60 mg/m² dzień 1 + iryrotekan 60 mg/m² dni 1, 8, 15 [2A] • cisplatyna 30 mg/m² dni 1, 8 + iryrotekan 65 mg/m² dni 1, 8 [2A]
<p>a – jeżeli cisplatyna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana; b – przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/ PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub współistnienie stosowania immunosupresantów. Ze względów bezpieczeństwa nie stosować ICIs u pacjentów, którzy niedawno otrzymywali inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs); c – obejmuje pacjentów z bezobjawowymi, nieleczonymi przerzutami do mózgu; d – podtrzymująca immunoterapia zarówno z atezolizumabem, jak i durwalumabem powinna trwać do wystąpienia progresji lub nietolerowalnej toksyczności; e – w przypadku transformacji do SCLC z NSCLC rozważyć skierowanie do ośrodka z doświadczeniem.</p>	
<i>National Cancer Institute, 2024, (NCI 2024a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab i durwalumab wydłużyły OS gdy były stosowane w skojarzeniu z platyną i etopozydem, w porównaniu z samą chemioterapią. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią nie prowadziło do znamienego wydłużenia OS w badaniu fazy III KEYNOTE-604 (NCT03066778). [poziom dowodu B1] • W dokumencie wymieniono jako możliwe do zastosowania skojarzenia cisplatyna + etopozyd lub karboplatyna + etopozyd, cisplatyna + iryrotekan, ifosfamid + cisplatyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd, cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + winkrystyna, cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna, cyklofosfamid + etopozyd + winkrystyna,
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Care Ontario (CCO), 2023 (ASCO-CCO 2023)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Terapia systemowa pierwszej linii</u> z zastosowanie skojarzenia cisplatyna + etopozyd lub karboplatyna + etopozyd z immunoterapią (atezolizumabem lub durwalumabem), a następnie immunoterapię podtrzymującą, powinna być oferowana pacjentom z rozległym stadium SCLC (ES-SCLC), jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii [typ: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]. U tych chorych można zastosować trilaciclib lub G-CSF, jeśli jest to klinicznie wskazane [przypisek do algorytmu leczenia]; • Starszy pacjentom z ES-SCLC i dobrym stanem ogólnym według skali ECOG PS 0-1 można zaoferować leczenie standardowe z zastosowaniem skojarzenia karboplatyny i etopozydu, a także immunoterapii (atezolizumab lub durwalumab), a następnie immunoterapię podtrzymującą [typ: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: silna]; • Pacjentom z rozsiały ES-SCLC i stanem ogólnym według skali ECOG PS 2 może być proponowane leczenie karboplatyną i etopozydem, a także immunoterapią [typ: konsensus nieformalny, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba]; • Pacjentom z rozsiały ES-SCLC i stanem ogólnym według skali ECOG PS 3-4 z powodu tego raka może być proponowana chemioterapia [typ: konsensus nieformalny, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba];
<i>Konsensus ekspertów kanadyjskich, 2023 (Melosky 2023)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii: w stadium zaawansowanym</u>

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie w I linii leczenia chorych z ES-SCLC
	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecana terapia systemowa dla ES-SCLC powinna obejmować cztery cykle chemioterapii z zastosowaniem skojarzenia etopozyd + pochodna platyny wraz z inhibitorem PD-L1 (atezolizumabem lub durwalumabem), jeśli nie ma przeciwwskazań. Wybór między karboplatiną a cisplatiną powinien być oparty na profilu toksyczności i współistniejących schorzeniach. • Alternatywami mogą być platyna z irynotekaniem lub stosowanie schematu cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna jako terapii bez platyny. Te schematy nie zostały zatwierdzone w połączeniu z inhibitorami PD-L1/PD-1. przypadku stosowania irynotekanu, lekarze powinni być świadomi zwiększonego ryzyka neutropenii i biegunki. Irynotekan jest substancją radiosensytyzującą, która może oddziaływać z radioterapią. • Pacjenci z PS wg ECOG ≥ 3 mogą zakwalifikować się do otrzymania inhibitora PD-L1, jeśli ich stan ogólny poprawi się po 1–2 cyklach chemioterapii. Jeśli w danej jurysdykcji jest dostępny inhibitor PD-1 może być on dodany do leczenia u tych chorych, po ocenie klinicznej i poprawie stanu ogólnego. • Podczas terapii systemowej i podtrzymującej terapii inhibitorami PD-L1, pacjenci z ES-SCLC mogą być oceniani za pomocą obrazowania co 2–3 miesiące, w zależności od lokalizacji zmian chorobowych i obciążenia chorobą.
<p><i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2022 (PTOK 2022)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię lub chemioimmunoterapię z udziałem atezolizumabu [I, A], a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz — u wybranych chorych — napromienianie klatki piersiowej [I, B];
<p><i>European Society of Medical Oncology (ESMO), 2021 (ESMO 2021)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor PD-L1: atezolizumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3] lub durwalumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3] w skojarzeniu z czterema cyklami platyny i etopozydu może być oferowany wszystkim pacjentom z ES-SCLC w stadium zaawansowanym, o PS 0-1 i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii [I, A]; • Dla pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii, preferowaną terapią pierwszego rzutu w ES-SCLC (PS 0-1 i PS 2 z powodu SCLC) są cztery do sześciu cykli platyny i etopozydu [I, A]; • W ES-SCLC cisplatyna może być zastąpiona przez karboplatinę [I, B]; • Dla wybranych pacjentów, biorąc pod uwagę wiek i profil toksyczności, cisplatyna może być preferowana [II, C]; • Cisplatyna w skojarzeniu z irynotekaniem lub doustnym topotekaniem to alternatywne opcje leczenia [II, C]; • U pacjentów o złej prognozie, gemcytabina plus karboplatyna stanowi alternatywną opcję leczenia [II, C];

2.9.2 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia raka płuca, opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2022 roku (*PTOK 2022*), terapia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinna być planowana przez zespół specjalistów z różnych dziedzin, obejmujący torakochirurgów, radioterapeutów, onkologów klinicznych, pneumonologów, radiologów i patomorfologów. Leczenie powinno być realizowane w ośrodkach posiadających pełen zakres nowoczesnych metod diagnostyki, chirurgicznego leczenia, radioterapii i terapii systemowej, a także posiadających odpowiednie doświadczenie w stosowaniu terapii skojarzonej. Ogólne zasady doboru terapii, zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego i funkcji narządów pacjenta, zostały przedstawione na wykresie poniżej.

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



Stopień I-II oraz potencjalnie operacyjny stopień IIIA

U chorych w stopniu I-II oraz potencjalnie operacyjnych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2), zaleca się doszczętną resekcję miąższu płucnego jako leczenie z wyboru. W przypadku chorych w stopniu IIIA z cechą N2, rozważa się tę metodę leczenia u wybranych pacjentów, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych. Jeżeli resekcja nie jest możliwa z powodu przeciwwskazań medycznych lub odmowy pacjenta, rozważa się zastosowanie radykalnej radioterapii (RT) lub radioterapii skojarzonej z chemioterapią (RCHT) z użyciem nowoczesnych technik planowania opartych na badaniach PET-TK, w dawce 60–66 Gy. Niemniej jednak, leczenie to może być stosowane u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych ograniczeń wydolności oddechowo-krążeniowej (*PTOK 2022*).

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, preferowanym postępowaniem jest stereotaktyczna radioterapia. Metody ablacyjne, takie jak termoablacja lub krioablacja, mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii (*PTOK 2022*).

Uzupełniającą radioterapię (RT) zaleca się w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w badaniu histologicznym pooperacyjnym. Jednak nie jest zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu ani w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W przypadku konieczności uzupełniającej RT zalecane dawki wynoszą 60–66 Gy (*PTOK 2022*).

Nieoperacyjny stopień IIA oraz stopień IIIB

U chorych nieoperacyjnych w stopniu IIA oraz chorych w stopniu IIIB leczeniem z wyboru jest radioterapia (RT) lub radioterapia skojarzona z chemioterapią (RCHT). Skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze niż samodzielna RT, a RCHT jednoczesna jest preferowana w porównaniu do sekwencyjnego stosowania obu metod, pomimo większego ryzyka powikłań, głównie ostrego zapalenia przełyku. Radiochemioterapię można stosować jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. U chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT, można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT przed RT. W wyjątkowych przypadkach u pacjentów powyżej 70. roku życia, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową

wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współistniejących, może być rozważane zastosowanie sekwencyjnej 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. Immunoterapia durwalumabem jest skuteczną opcją w leczeniu konsolidującym. W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem; zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT. W przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCHT zastosowanie znajdują paliatywna RT lub CHT (PTOK 2022).

Stopień IV

U chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IV, leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej, rozważa się zastosowanie chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej RT lub leczenia objawowego (PTOK 2022).

Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi, preferowanym postępowaniem jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych istotna jest ocena mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* oraz ekspresji PD-L1. U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, objawowymi przerzutami w kościach lub ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), stosuje się paliatywną RT. Immunoterapia, zwłaszcza pembrolizumab, jest zalecana u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. W przypadku nawrotu nowotworu zalecane jest wykonanie badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza lub gdy nie jest to możliwe zaleca się wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR, konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności, zwłaszcza obecności mutacji T790M (PTOK 2022).

W pierwszej linii leczenia systemowego, u chorych na zaawansowanego NDRP, zaleca się paliatywną chemioterapię zawierającą cisplatynę w skojarzeniu z lekiem przeciwnowotworowym, takim jak etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Paliatywna CHT może być podjęta wyłącznie u chorych spełniających warunki: bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed

rozpoczęciem leczenia; nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1. Pozostali chorzy mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (PTOK 2022).

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi i/lub zmianami cytochemicznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapia. Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia: jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* [I, A]; jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK* [I, A]; inhibitora kinazy tyrozynowej ROS1 u chorych z rearanżacją genu *ROS1* [II, A]; pembrolizumabu u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A]; pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapii (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) u chorych z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A] (PTOK 2022). U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, a także z objawowymi przerzutami w kościach lub OUN można zastosować paliatywną RT (PTOK 2022).

Postępowanie w II linii leczenia chorych zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. U wybranych chorych (bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące) można rozważyć chemioterapię drugiej linii – docetakselu lub pemetreksed. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT (PTOK 2022).

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. Możliwe jest również zastosowanie immunoterapii (PTOK 2022).

W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (PTOK 2022).

U chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej dobry efekt przynosi paliatywna RT, którą można stosować w również u pacjentów z objawowymi przerzutami w OUN lub kościach (PTOK 2022).

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 (PTOK 2022).

2.9.2.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 08.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w języku angielskim i dotyczących leczenia pacjentów stanowiących populację docelową tj. dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca:

- we wczesnym stadium, poddanych resekcji całkowitej i chemioterapii opartej na związkach platyny, z wysokim ryzykiem nawrotu, leczonym adjuwantowo;
- z przerzutami, leczonych w ramach I linii;
- z przerzutami, leczonych w ramach II linii.

Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne dotyczące leczenia chorych na wczesnego NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem:

- terapii stosowanych w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):
 - wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – 2022 (PTOK 2022);*
 - wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2024 (NCCN 2.2024a);*
 - *National Cancer Institute (NCI) – 2024 (NCI 2024);*
 - *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO) – 2022 (ASCO 2022, ASCO-CCO 2017);*

- *European Society of Medical Oncology (ESMO) – 2017 (ESMO 2017), 2020 (eUpdate; ESMO 2020), 2021 (eUpdate; ESMO 2021a);*
- leczenia celowanego/systemowego chorych z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP:
 - wytyczne krajowe: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – 2022 (PTOK 2022);*
 - wytyczne zagraniczne:
 - *European Society of Medical Oncology (ESMO):*
 - dla NDRP przerzutowego związanego z mutacjami kierującymi – 2023 (*ESMO 2023*);
 - dla NDRP przerzutowego niezwiązanego z mutacjami kierującymi – 2023 (*ESMO 2023a*);
 - dla NDRP wczesnego lub miejscowo zaawansowanego – 2021 (*ESMO 2021a*);
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2024 (NCCN 2.2024a);*
 - *National Cancer Institute (NCI) – 2024 (NCI 2024);*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – 2024 (NICE 2024);*
 - *American Society of Clinical Oncology (ASCO):*
 - dla NDRP w stadium IV ze zmianami molekularnymi – 2024 (*ASCO 2024*);
 - dla NDRP w stadium IV bez zmian molekularnych – 2024 (*ASCO 2024a*).

Postępowanie w leczeniu adjuwantowym

W leczeniu adjuwantowym możliwe jest zastosowanie terapii systemowych. Leczenie atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego wg wytycznych amerykańskiego NCCN możliwe jest u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2), lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz ujemnymi wynikami dla delekcji genu *EGFR* w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs (*NCCN 2.2024a*). Podobnie lek ten pozycjonowany jest w wytycznych amerykańsko-kanadyjskich 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 żadnym z dokumentów nie odniesiono się do możliwości zastosowania atezolizumabu w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jednak należy zauważyć, że wynika to z daty rejestracji tej formy podania leku Tecentriq (11.01.2024 r.).

W odnalezionych dokumentach wskazuje się również na możliwość zastosowania, spośród systemowych terapii adjuwantowych, leczenia **ozymertynibem**. Terapia ta jest dedykowana pacjentom w stadiach zaawansowania –IIIA lub stadium IIIB (T3, N2) (*NCCN 2.2024a*) lub w stadiach IB-IIIa (*ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2023*) lub IIA-IIIa (*ASCO-CCO 2022*), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję *L858R* (*NCCN 2.2024a*).

Ponadto wytyczne NCCN i NCI wskazują, że wśród terapii systemowych możliwy do zastosowania w leczeniu adjuwantowym jest również **pembrolizumab** – zalecany jest on u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA i ujemnym wynikiem dla delecji genu *EGFR* w eksonie 19 lub mutacji *L858R* w eksonie 21, lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs oraz dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIa lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neoadjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią (*NCCN 2.2024a*) lub w grupie chorych w stadium IIB–IIIa po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie (*NCI 2024*).

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania 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 (*PTOK 2022*). 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 2021a*). 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 5.2023*).

Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP podsumowano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 10.1 w załączniku.

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 2022*) lub 8 (*ESMO 2020, ESMO 2021a, PTOK 2022, NCCN 2.2024a, NCI 2024*). W wytycznych ASCO/CCO zaznaczono, że wybór tej wersji klasyfikacji TNM został podyktowany jej stosowaniem w badaniach oceniających terapie będące przedmiotem wytycznych.

Tabela 23. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (PTOK 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 niedoszczętnej 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 winorelbina 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, 2024 (NCCN 2.2024a)	TNM v.8	<p><u>Obserwacja</u> zalecana:</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</u> zalecana:</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 ± chemioterapia [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</u> zalecana:</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</u> zalecana:</p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2B]; 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];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
			<ul style="list-style-type: none"> 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>Adjuwantowe terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2), lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz ujemnymi wynikami dla delekcji genu <i>EGFR</i> w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A]; pembrolizumab - zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA i ujemnym wynikiem dla delekcji genu <i>EGFR</i> w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21, lub rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A] oraz dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neo-adjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią. Korzyść dla pacjentów z PD-L1 $< 1\%$ jest niejasna [1]. ozymertynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2) z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymywania chemioterapii opartej na platynie [2A];
wytyczne krajowe, USA	National Cancer Institute 2024 (NCI 2024)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u chorych z nowotworem w stadium IB po całkowitej resekcji guza poza badaniami klinicznymi [A1]; <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 [B1]; pembrolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IB–IIIA po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie
wytyczne krajowe, USA/Kanada	American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario 2022 (ASCO-CCO 2022)	TNM v.7	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u pacjentów w stadium IB ($3 < T \leq 4$ 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]; 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 ($3 < T \leq 4$ 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];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
			<ul style="list-style-type: none"> ○ zalecany u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatinie, 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 ($3 < T \leq 4$ 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	European Society of Medical Oncology, 2017/2020/2021 (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021a)	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];

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

Postępowanie w stadium IV – pierwsza linia terapii

W odniesieniu do I linii leczenia chorych na zaawansowany NDRP odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na konieczność indywidualizacji postępowania, dla której punktem wyjściowym jest diagnostyka histologiczna, cytochemiczna (poziom ekspresji PD-L1) i molekularna/genetyczna (mutacje *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*, *NTRK1/2/3*, *MET* w eksonie 14, *HER2*, *RET*). Z uwagi na fakt, że stwierdzenie wymienionych zmian molekularnych/genetycznych stanowi przesłankę do rozpoczęcia, w pierwszej kolejności, leczenia celowanego z zastosowaniem terapeutyków nienależących do inhibitorów PD-1/PD-L1 odstąpiono od opisu wytycznych odnoszących się wyłącznie do postępowania z pacjentami, u których stwierdza się mutacje kierujące.

W przypadku chorych stanowiących populację docelową w ramach przygotowanych analiz tj. pacjentów, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ sformułowano zalecenia opisane poniżej.

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

- atezolizumab w monoterapii – chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-2; *NCCN 2.2024a*: z PS 0-2; *ASCO 2024a*, *NICE 2024*, *PTOK 2022*);
- pembrolizumab w monoterapii – chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-2; *NCCN 2.2024a*: z PS 0-2, *ASCO 2024a*, *NICE 2024*, *PTOK 2022*, *ASCO 2022d*: z PS 0-1);
- cemiplimab w monoterapii – chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-2, *NCCN 2.2024a*: z PS 0-2, *ASCO 2024a*);
- skojarzenie pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) – chorym na NDRP (*NCCN 2.2024a*: gruczolowego lub wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2, *ASCO 2024a*, *NICE 2024*: niepłaskonabłonkowego);
- skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel – chorym na NDRP płaskonabłonkowego (*NCCN 2.2024a*: z PS 0-2; *ASCO 2024a*; *NICE 2024*: wymagających pilnej interwencji klinicznej).

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

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

- skojarzenie pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta o związki platyny – chorym na NDRP (*NCCN 2.2024a*: gruczołowego lub wielkokomórkowego lub NOS z PS 0-2; *ASCO 2024a*: niepłaskonabłonkowego);
- skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel – chorym na NDRP płaskonabłonkowego (*NCCN 2.2024a*: z PS 0-2; *ASCO 2024a*);
- skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + pemetreksed – chorym na NDRP niepłaskonabłonkowego (*ASCO 2024a*);
- skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + paklitaksel – chorym na NDRP płaskonabłonkowego (*ASCO 2024a*);
- skojarzenie pembrolizumab + chemioterapia oparta o związki platyny – chorym na NDRP (*PTOK 2022*);
- chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny – chorym na NDRP (*PTOK 2022*);
- **atezolizumab w monoterapii** – chorym na NDRP (*PTOK 2022*).

W grupie pacjentów, u których stwierdza się ekspresję PD-L1, ale na niższym poziomie, lub gdy ekspresji nie stwierdza się wcale (< 1%) zaleca się:

- skojarzenie pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta o związki platyny – chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*NICE 2024, ASCO 2024a*);
- skojarzenie pemetreksed + chemioterapia oparta o związki platyny – chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*NICE 2024*: z terapią podtrzymującą pemetreksedem);
- skojarzenie karboplatyna + bewacyzumab + atezolizumab + paklitaksel/nab-paklitaksel – chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*ASCO 2024a, NICE 2024*);
- skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + pemetreksed – chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*ASCO 2024a*);
- skojarzenie niwolumab + ipilimumab lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny (*ASCO 2024a*);
- skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny (*ASCO 2024a*);
- chemioterapię dwuskładnikową opartą o związki platyny – chorym na raka płaskonabłonkowego (*ESMO 2023a*: preferowana karboplatyna, z PS 2; *NICE 2024*);

- chemioterapię dwuskładnikową opartą o związki platyny z terapią podtrzymującą pemetrekse-
dem – chorym na raka niepłaskonabłonkowego (*ESMO 2023a*: preferowana karboplatyna, z PS
2, terapia podtrzymująca przy poprawie PS do <2; *NICE 2024*);
- skojarzenie pembrolizumab + pochodna platyny + taksan – chorym na raka płaskonabłonko-
wego (*NICE 2024* wskazując na skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel);
- gemcytabina w monoterapii – chorym na NDRP z PS 2 (*ESMO 2023a*);
- winorelbina w monoterapii – chorym na NDRP z PS 2 (*ESMO 2023a*);
- docetaksel w monoterapii – chorym na NDRP z PS 2 (*ESMO 2023a*);
- pemetreksed w monoterapii – chorym na NDRP niepłaskonabłonkowego z PS 2 (*ESMO 2023a*).

Terapie zalecane u chorych, u których nie stwierdza się zmian molekularnych – niezależnie od ekspresji PD-L1

- skojarzenie pembrolizumab + chemioterapia oparta o związki platyny + (nab-)paklitaksel – cho-
rym na NDRP płaskonabłonkowego (*ESMO 2023a*: karboplatyna, z PS 0-1);
- skojarzenie pembrolizumab + chemioterapia oparta o związki platyny + pemetreksed – chorym
na NDRP niepłaskonabłonkowego (*ESMO 2023a*: z PS 0-1);
- skojarzenie niwolumab + ipilimumab + skojarzona chemioterapia oparta o związki platyny –
chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-1);
- skojarzenie niwolumab + ipilimumab – chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-1, z PD-L1 $\geq 1\%$);
- skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel – chorym na NDRP niepłaskona-
błonkowy (*ESMO 2023a*: z PS 0-1);
- skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab – chorym na NDRP nie-
płaskonabłonkowy (*ESMO 2023a*: z PS 0-1);
- skojarzenie cemiplimab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny – chorym na
NDRP płaskonabłonkowy (lub niepłaskonabłonkowy – z terapią podtrzymującą pemetrekse-
dem) (*ESMO 2023a*: z PS 0-1);
- skojarzenie durwalumab + tremelimumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki
platyny – chorym na NDRP (*ESMO 2023a*: z PS 0-1).

W żadnym z dokumentów nie odniesiono się do możliwości zastosowania atezolizumabu w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jednak należy zauważyć, że wynika to z daty rejestracji tej formy podania leku Tecentriq (11.01.2024 r.).

Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych z ekspresją PD-L1 \geq 50% podsumowano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 10.1 w załączniku.

Tabela 24. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się mutacji kierujących, zależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $>$ 1% i $<$ 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $<$ 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2021 (PTOK 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab [I, A]; ▪ atezolizumab w monoterapii- przytoczono pierwsze wyniki badania <i>IMpower-110</i>, które wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem monoterapii atezolizumabem u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 co najmniej 1% w porównaniu z CHT (odpowiednio — 20 i 13 miesięcy); 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapia (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) [I, A]; 	<p>W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Stosowane schematy CHT- cisplatyna w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ etopozyd; winorelbina; gemcytabina; docetaksel; paklitaksel; pemetreksed;
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2023 (ESMO 2023a)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab [I, A; MCBS 5; III, B dla PS 2]; atezolizumab [I, A; MCBS 5; III, B dla PS 2]; cemiplimab [I, A; MCBS 4; III, B dla PS 2]; 	<p><u>Chorzy na NDRP, PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + ipilimumab (tylko dla PD-L1 \geq1%) [I, A]; <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy z PD-L1 $<$50%, PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związku platyny (preferowana karboplatyna) [I, A]; gemcytabina [I, B]; winorelbina [I, B]; docetaksel [I, B]; <p><u>Chorzy na NDRP niepłaskonabłonkowy z PD-L1 $<$50%, PS 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związku platyny (preferowana karboplatyna [I, A], preferowany pemetreksed [II, A]) z terapią podtrzymującą pemetreksedem przy poprawie PS do $<$2; pemetreksed [II, B]; gemcytabina [I, B]; winorelbina [I, B]; docetaksel [I, B]; 	<p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy niezależnie od ekspresji PD-L1, PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel (4 cykle), następnie pembrolizumab [I, A; MCBS 4]; niwolumab + ipilimumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związku platyny (2 cykle), następnie niwolumab + ipilimumab [I, A; MCBS 4]; cemiplimab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związku platyny (4 cykle), następnie cemiplimab [I, A]; durwalumab + tremelimumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związku platyny (4 cykle), następnie durwalumab + tremelimumab (1 dodatkowa dawka tremelimumabu) [I, A; MCBS 4]; <p><u>Chorzy na NDRP niepłaskonabłonkowy niezależnie od ekspresji PD-L1, PS 0-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab + chemioterapia oparta o związku platyny + pemetreksed (4 cykle),

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 ≥ 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 > 1% i < 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 < 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
				następnie pembrolizumab + pemetreksed [I, A; MCBS 4]; atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (4-6 cykli), następnie atezolizumab [I, A; MCBS 3]; atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel (4-6 cykli), następnie atezolizumab + bewacyzumab [I, A; MCBS 3]; niwolumab + ipilimumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny (2 cykle), następnie niwolumab + ipilimumab, z opcjonalną terapią podtrzymującą pemetreksedem [I, A; MCBS 4]; cemiplimab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny (4 cykle), następnie cemiplimab z terapią podtrzymującą pemetreksedem [I, A]; durwalumab + tremelimumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny (4 cykle), następnie durwalumab + tremelimumab (1 dodatkowa dawka tremelimumabu) z terapią podtrzymującą pemetreksedem [I, A; MCBS 4];
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2023 (NCCN 2.2024a)	<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub NOS, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub cemiplimab [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; 	<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub NOS, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna 	<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub NOS, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 < 1%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab [kategoria 1], atezolizumab + karboplatyna +

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $>$ 1% i $<$ 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $<$ 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<ul style="list-style-type: none"> opcje alternatywne: atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1] lub atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2B] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B] przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: atezolizumab w monoterapii [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1] lub pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2B] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B]; 	<p>+ nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1];</p> <ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: pembrolizumab [kategoria 2B]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-2, bez przeciwwskazań do inhibitorów PD-1/PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1] lub niwolumab + ipilimumab [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 2A] lub tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: pembrolizumab [kategoria 2B]. 	<p>nab-paklitaksel [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1] lub cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna + cisplatyna) [kategoria 1], cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1];</p> <p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 $<$ 1%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel [kategoria 1], bewacyzumab + karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A], bewacyzumab + cisplatyna + pemetreksed [kategoria 2A], karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1], karboplatyna + docetaksel [kategoria 1], karboplatyna + etopozyd [kategoria 1], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 1], karboplatyna + pemetreksed [kategoria 1], cisplatyna + docetaksel [kategoria 1], cisplatyna + etopozyd [kategoria 1], cisplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + paklitaksel [kategoria 1], cisplatyna + pemetreksed [kategoria 1], gemcytabina + docetaksel [kategoria 1], gemcytabina + winorelbina [kategoria 1];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; 		<p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 2, z ekspresją PD-L1 $< 1\%$:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: karboplatyna + pemetreksed [kategoria 2A]; opcje alternatywne: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina [kategoria 2A], gemcytabina + docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina + winorelbina [kategoria 2A], pemetreksed [kategoria 2A]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 $< 1\%$:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1] lub cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna/cisplatyna) [kategoria 1]; opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab [kategoria 2A], niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [kategoria 1], tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 1];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
				<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 $< 1\%$;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 1], karboplatyna + docetaksel [kategoria 1], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + docetaksel [kategoria 1], cisplatyna + etopozyd [kategoria 1], cisplatyna + gemcytabina [kategoria 1], cisplatyna + paklitaksel [kategoria 1], gemcytabina + docetaksel [kategoria 1], gemcytabina + winorelbina [kategoria 1]; <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego, PS 2, bez p/wskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1, z ekspresją PD-L1 $< 1\%$;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: karboplatyna + (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], karboplatyna + gemcytabina [kategoria 2A]; opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [kategoria 2A], karboplatyna + etopozyd [kategoria 2A]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: (nab-)paklitaksel [kategoria 2A], docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina [kategoria 2A], gemcytabina + docetaksel [kategoria 2A], gemcytabina + winorelbina [kategoria 2A], paklitaksel [kategoria 2A];
wytyczne krajowe, USA	National Cancer Institute	<ul style="list-style-type: none"> FDA zatwierdziło skojarzenie pembrolizumab + pemetreksed (u chorych na raka niepłaskonabłonkowego niezależnie od ekspresji PD-L1), pembrolizumab w monoterapii (u chorych z ekspresją PD-L1 $> 1\%$), skojarzenie cemipilumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny; cemipilumab w monoterapii (u chorych z ekspresją PD-L1 $> 50\%$), skojarzenie tramelimumab + durwalumab; monoterapię atezolizumabem (u chorych z ekspresją PD-L1), atezolizumab 		

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
	2024 (NCI 2024)	w skojarzeniu z karboplatiną i nabpaltaksem (u chorych na raka niepłaskonabłonkowego), atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną, paklitaksem i bewacyzumabem (u chorych na raka niepłaskonabłonkowego), skojarzenie niwolumab + ipilimumab		
wytyczne międzynarodowe, USA i Kanada	American Society of Clinical Oncology, 2024 (ASCO 2024a)	<u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego:</u>	<u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego:</u>	<u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego:</u>
		<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w monoterapii [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub atezolizumab w monoterapii [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub cemipilimab w monoterapii [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel + bewacyzumab przy braku przeciwskażeń do terapii bewacyzumabem [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub monoterapię anty-PD1 	<ul style="list-style-type: none"> skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna]; skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel + bewacyzumab przy braku przeciwskażeń do terapii bewacyzumabem [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub monoterapię anty-PD1 u chorych niekwalifikujących się do zastosowania lub odmawiających zastosowania skojarzenia anty-PD1 ± chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; 	<ul style="list-style-type: none"> skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel + bewacyzumab przy braku przeciwskażeń do terapii bewacyzumabem [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba]
		<u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego:</u>	<ul style="list-style-type: none"> skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] 	

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $> 1\%$ i $< 50\%$	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $< 1\%$ lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<p>u chorych niekwalifikujących się do zastosowania lub odmawiających zastosowania skojarzenia anty-PD1 \pm chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba];</p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pembrolizumab w monoterapii [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub atezolizumab w monoterapii [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub cemipilimab w monoterapii [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; ▪ skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + paklitaksel [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <p><u>Chorzy na NOS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci powinni być kierowani do specjalistycznych zespołów zamujących się leczeniem paliatywnym, co powinno zapewnić im opiekę na wczesnym etapie leczenia raka oraz leczenie nowotworu [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna]; ▪ pacjenci niekwalifikujący się do leczenia ICIs o zachowanym dobrym stanie sprawności powinni otrzymywać leczenie chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna]; 	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: silna]; ▪ skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; 	<p>słaba] lub skojarzenie cemipilimab + karboplatyna + paklitaksel [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba];</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ skojarzenie niwolumab + ipilimumab [jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba] lub skojarzenie durwalumab + tramelimumab + chemioterapia oparta o związki platyny [jakość dowodu: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii		
		brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 \geq 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $>$ 1% i $<$ 50%	brak mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $<$ 1% lub niezależnie od ekspresji PD-L1
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia związkami platyny powinni mieć zaoferowane leczenie bez ich zastosowania [jakość dowodu: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba]; <p><u>Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia bewacyzumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab nie powinien być stosowany u chorych z płaskonabłonowym rakiem płuca, klinicznie istotnym krwiopluciem, nieadekwatną funkcjonowaniem organów, PS$>$1, klinicznie istotną chroobą sercowo-naczyniową lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [jakość dowodów: wysoka, rekomendacja: silna]; zastosowanie skojarzenia bawacyzumab + pemetreksed w leczeniu podtrzymującym nie przynosi korzyści w zakresie przeżycia i zmiennie zwiększa toksyczność w porównaniu z monoterapię pemetreksedem stosowaną w leczeniu podtrzymującym [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba] 		
wytyczne krajowe, Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence, 2024 (NICE 2024)	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (tylko jeśli wymagana jest pilna interwencja), pembrolizumab, atezolizumab; <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta o związki platyny, pembrolizumab, atezolizumab; 	<p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 $<$ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny; pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel; <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 $<$ 50%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia dwuskładnikowa oparta o związki platyny z terapią podtrzymującą pemetreksedem, pemetreksed + cisplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem, pemetreksed i karboplatyna z terapią podtrzymującą pemetreksedem, atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel, pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta o związki platyny; 	

Objaśnienia skrótów: BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CHT – chemioterapia; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PS – poziom sprawności w skali ECOG (ang. *performance score*).

Postępowanie w stadium IV – druga linia terapii

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów bez innych mutacji kierujących zależnie lub niezależnie od ekspresji PD-L1, histologii nowotworu i poziomu sprawności wskazują jako standard II linii leczenia:

- immunoterapię – atezolizumab (*ESMO 2023a, NCCN 2.2024a, NICE 2024, PTOK 2022*), niwolumab (*ESMO 2023a, NCCN 2023, NICE 2024, PTOK 2022*), pembrolizumab (*ESMO 2023a, NCCN 2.2024a, NICE 2024*);
- immunochemioterapię – ramucyrumab + docetaksel (*NCCN 2.2024a, ASCO 2024a*: u chorych, którzy otrzymywali w I linii leczenia ICIs oraz chemioterapię, o dobrym stanie sprawności);
- chemioterapię – CHT opartą na związkach platyny (*ASCO 2024a*: u chorych, którzy nie otrzymywali w I linii chemioterapii; *ESMO 2023a, NICE 2024*), CHT dwuskładnikową opartą na związkach platyny z terapią podtrzymującą pemetrekselem (*NICE 2024*), docetaksel (*ESMO 2023a, NCCN 2.2024a, NICE 2024, PTOK 2022*), docetaksel + nintedanib (*NICE 2024, PTOK 2022*), pemetrekselem (*ESMO 2023a, NCCN 2.2024a, ASCO 2024a*: u chorych, którzy otrzymywali w I linii leczenia ICIs oraz chemioterapię, o dobrym stanie sprawności, *PTOK 2022*), gemcytabina (*NCCN 2.2024a*), nab-paklitaksel (*NCCN 2.2024a*), gemcytabina (*ASCO 2024a*: u chorych, którzy nie otrzymywali w I linii chemioterapii);
- radioterapię paliatywną (*PTOK 2022*).

W żadnym z dokumentów nie odniesiono się do możliwości zastosowania atezolizumabu w postaci do wstrzyknięć podskórnych, jednak należy zauważyć, że wynika to z daty rejestracji tej formy podania leku Tecentriq (11.01.2024 r.).

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych zebrano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 10.1 w załączniku.

Tabela 25. Terapie rekomendowane w II linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych.

Kraj/ region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie II linii
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (PTOK 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. ▪ W tej grupie można rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, lub ozymertynybu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK, immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab), radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego [I, A]; ▪ U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym [III, B]; ▪ W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) [III, B];
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2023 (ESMO 2023a)	<p><u>Brak innych mutacji kierujących, PS 0-2, nieleczeni ICIs w ramach I linii, bez przeciwwskazań do ICIs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory PD-L1: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab są opcją z wyboru dla większości pacjentów (z wyjątkiem byłych palaczy) [I, A]; Niwolumab i atezolizumab zalecane są bez względu na ekspresję PD-L1 [I, A; MCBS 5]; Pembrolizumab jest zalecany dla chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [I, A; MCBS 5]; <p><u>Brak innych mutacji kierujących, PS 0-2, leczeni ICIs w ramach I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie II linii należy zaoferować chorym bez poważnych schorzeń współistniejących. Wybór leku zależy od leczenia zastosowanego w I linii [I, A]; ▪ Jeżeli pacjent osiągnął znaczącą korzyść kliniczną z zastosowanej (CTH)-ICIs (jeżeli ICIs było przerwane, ale nie doszło do progresji lub poważnej toksyczności) można rozważyć ponowne zastosowanie ICIs [III, B];
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2024 (NCCN 2.2024a)	<p><u>Brak innych mutacji kierujących, ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$, terapie zalecane w przypadku progresji / kolejnych linii</u></p> <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, bez przeciwwskazań do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1 [NSCL-K 1 of 5]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel [1]; pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna/cisplatyna) [1]; ▪ opcje alternatywne: niwolumab + ipilimumab [2A]; niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna/cisplatyna) + gemcytabina [1]; <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-1, z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami PD-L1/PD-1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: karboplatyna + nab-paklitaksel [1]; karboplatyna + docetaksel [1]; karboplatyna + gemcytabina [1]; karboplatyna + paklitaksel [1]; cisplatyna + docetaksel [1]; cisplatyna + etopozyd [1]; cisplatyna + gemcytabina [1]; cisplatyna + paklitaksel [1]; gemcytabina + docetaksel [1]; gemcytabina + winorelbina [1]; <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: karboplatyna + nab-paklitaksel [2A]; karboplatyna + gemcytabina [2A]; karboplatyna + paklitaksel [2A]; ▪ opcje alternatywne: karboplatyna + docetaksel [2A]; karboplatyna + etopozyd [2A];

Kraj/ region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie II linii
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: nab-paklitaksel [2A]; docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina + docetaksel [2A]; gemcytabina + winorelbina [2A]; paklitaksel [2A]; <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 3-4: BSC</u></p> <p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 0-2, kolejna linia leczenia [NSCL-K 4 of 5]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: niwolumab [1]; atezolizumab [1]; pembrolizumab [1]; ▪ opcje alternatywne: docetaksel [2A]; pemetreksed [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; <p><u>Chorzy na NDRP płaskonabłonkowy, PS 0-2, kolejna linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: niwolumab [1]; atezolizumab [1]; pembrolizumab [1]; ▪ opcje alternatywne: docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; ramucyrumab + docetaksel [2A]; nab-paklitaksel [2A]; <p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, PS 3-4, kolejna linia leczenia: BSC</u></p> <p><u>Chorzy na raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NOS, progresja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PS 0-2: niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; atezolizumab [2A]; docetaksel [2B]; pemetreksed [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B]; ▪ PS 3-4: BSC ▪ w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych <p><u>Chorzy na płaskonabłonkowego NDRP, progresja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab [2A]; pembrolizumab [2A]; atezolizumab [2A]; docetaksel [2B]; gemcytabina [2B]; ramucyrumab + docetaksel [2B]; nab-paklitaksel [2B]; ▪ PS 3-4: BSC ▪ w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniach klinicznych
wytyczne krajowe, USA	<i>National Cancer Institute</i> 2024 (NCI 2024)	Terapie wskazane w dokumencie, jako możliwe do zastosowania u chorych bez mutacji kierujących: docetaksel, docetaksel + ramucyrumab, pemetreksed, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab.
wytyczne między- narodowe, USA i Kanada	<i>American Society of Clinical Oncology</i> , 2024 (ASCO 2024a)	<u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, którzy otrzymywali w I linii leczenia ICI bez chemioterapii, o dobrym stanie sprawności:</u> chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny [rekomendacja silna]; <u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, którzy otrzymywali w I linii leczenia ICI oraz chemioterapię, o dobrym stanie sprawności:</u> skojarzenie docetaksel + ramucyrumab [rekomendacja silna] lub pemetreksed [rekomendacja słaba] lub gemcytabinę [rekomendacja słaba];
wytyczne krajowe, Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , 2024 (NICE 2024)	<u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 $\geq 50\%$, z progresją po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny:</u> docetaksel <u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 $\geq 50\%$, z progresją po leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem:</u> docetaksel <u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 $\geq 50\%$, z progresją po leczeniu pembrolizumabem lub atezolizumabem:</u> CTH dwulekowa związkami platyny

Kraj/ region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie II linii
		<p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 \geq50%, z progresją po leczeniu pembrolizumabem, pemetrekselem i CTH związkami platyny: docetaksel lub nintedanib + docetaksel</u></p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 \geq50%, z progresją po leczeniu pembrolizumabem/atezolizumabem: CTH dwulekowa związkami platyny, pemetreksed + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna</u></p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 \geq50%, z progresją po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, pemetrekselem + karboplatyną lub leczeniu podtrzymującym pemetrekselem: docetaksel lub docetaksel + nintedanib</u></p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, z progresją po leczeniu docetakselem: pembrolizumab (PD-L1 > 1%), atezolizumab (bez względu na PD-L1), niwolumab (bez względu na PD-L1)</u></p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, z progresją po leczeniu atezolizumabem//pembrolizumabem/niwolumabem: docetaksel</u></p> <p><u>Chorzy na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, z progresją po leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem: docetaksel</u></p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, po leczeniu CTH dwulekową związkami platyny, pemetrekselem + karboplatyną, pemetrekselem + cisplatyną lub leczeniu podtrzymującym pemetrekselem: pembrolizumab (PD-L1 > 1%), atezolizumab (bez względu na PD-L1), niwolumab (bez względu na PD-L1) lub docetaksel lub nintedanib + docetaksel</u></p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, z progresją po leczeniu atezolizumabem/pembrolizumabem/niwolumabem: docetaksel lub nintedanib + docetaksel</u></p> <p><u>Chorzy na raka niepłaskonabłonkowego z PD-L1 < 50%, z progresją po leczeniu atezolizumabem + bewacyzumabem, karboplatyną + paklitakselem, pembrolizumabem + pemetrekselem i CTH związkami platyny: docetaksel lub nintedanib + docetaksel</u></p>

Objaśnienia skrótów: BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CHT – chemioterapia; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PS – poziom sprawności w skali ECOG (ang. *performance score*).

2.9.3 Finansowanie leczenia raka płuca w Polsce

Leczenie celowane DRP finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na drobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023), wcześniej publikowany pod nazwą „*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca*”.

W ramach programu tego finansowane są leki z grupy inhibitorów PD-1/PD-L1 – atezolizumab (stosowany w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) i durwalumab (stosowany w skojarzeniu z pochodną platyny [cisplatyną lub karboplatiną] i etopozydem w fazie indukcji). Do leczenia mogą być kwalifikowani pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca i w stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

Pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.4, natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.3.

Leczenie celowane NDRP finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023), wcześniej publikowany pod nazwą „*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca*”.

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

- inhibitory PD-1/PD-L1 – atezolizumab, cemiplimab, durwalumab, niwolumab, pembrolizumab;
- inhibitory EGFR – afatynib, dakomitynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib;
- inhibitory ALK/ROS1 – alektynib, brygatynib, cerytynib, entrektynib, kryzotynib, lorlatynib;
- inhibitor KRAS – sotorasib;
- inhibitory angiogenezy – nintedanib.

Leki te są finansowane w różnych liniach leczenia NDRP oraz w ramach leczenia konsolidującego i uzupełniającego, u chorych spełniających określone zapisami programu kryteria dotyczące charakterystyk histologiczno-cytologicznych guza oraz po wykryciu/stwierdzeniu braku aberracji genetycznych i/lub cech cytochemicznych. Tabela 26 przedstawia najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym odnoszące się do wyżej wymienionych warunków.

Pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.4, natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.3.

Tabela 26. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa				
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG Wykluczenie obecności przerzutów
leczenie adjuwantowe						
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 \geq 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie pooderacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy po radykalnej (cecha R0) resekcji płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia; przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia 	0-1 <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy
I linia leczenia						
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy i nie-płaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 \geq 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-1 <ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	cemiplimab w monoterapii					
	pembrolizumab w monoterapii					
	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	<ul style="list-style-type: none"> rak niepłaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 $<$ 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 			
	pembrolizumab w skojarzeniu z	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy lub NOS 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 \geq 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 			

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG Wykluczenie obecności przerzutów	
	paklitakselem i karboplatiną						
	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT (2 cykle) opartą o związki platyny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy 					
inhibitory EGFR	afatynib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub ▪ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub ▪ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub ▪ stopień IV (uogólnienie) 	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	ozymertynib						
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub ▪ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub ▪ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub ▪ stopień IV (uogólnienie) 	chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	alektynib						
	brygatynib		<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> 				
	certynib						
	entrektynib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rak niedrobnokomórkowy bez 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność rearanżacji w genie <i>ROS1</i> 				

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
ustalonego podtypu (NOS)							
II i kolejne linia							
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy płuca (wszystkie typy) 	<ul style="list-style-type: none"> niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej linii terapii systemowej (nie stosujących wcześniej immuno- lub immunochemioterapii)	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w środkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitory EGFR	ozymertynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> 	niesprecyzowane	chorzy z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitory angiogenazy	nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy płuca 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii lub chemioimmunoterapii	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG Wykluczenie obecności przerzutów	
inhibitor KRAS	sotorasib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji G12C w genie KRAS 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z wcześniejszego leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) 	0-2 <ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) 	
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy, lub 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK lub ROS1 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii 	0-2 <ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) 	
	alektynib	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ALK 		<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii i/lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem 		
	cerytynib	<ul style="list-style-type: none"> raka wielkokomórkowego, lub 			<ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie leczenia inhibitory ALK 2. generacji 		
	brygatynib	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy bez 			<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie ROS1 		<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii
	lorlatynib	<ul style="list-style-type: none"> ustalonego podtypu (NOS) 					
leczenie konsolidujące							
inhibitory PD-1/PD-L1	durwalumab	<ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca, wszystkie typy 	nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> stopień III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny 	brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii;	0-1 <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	

Grupa le- ków	Substancja czynna	Populacja docelowa					Wykluczenie obecności przerzutów
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	
leczenie uzupełniające							
inhibitory EGFR	ozymertynib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie poodoperacyjne gruczolowego raka płuca lub ▪ NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; 	0-1	nie dotyczy

Objaśnienie skrótów: NOS - rak bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*).

Leczenie raka płuca finansowane w ramach katalogu chemioterapii

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

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

RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych (w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonuje się, co 3 miesiące badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej),

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

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Rak płuc nadal pozostaje globalnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Pomimo iż po wprowadzeniu skutecznych terapii celowanych wskaźniki przeżycia chorych wzrosły choroba nadal stanowi znaczne obciążenie kliniczne, społeczne i ekonomiczne.

Obecnie wiele terapii stosowanych w leczeniu raka płuc podawanych jest dożylnie, wymagając długiego czasu ich podawania i konieczności prowadzenia leczenia w szpitalu lub specjalistycznych placówkach z wystarczającą dostępnością krzesel do infuzji. Ponadto sama procedura zakładania dostępu żylnego uważana jest za inwazyjną, a w przypadkach terapii obejmujących powtarzanie wlewów w kolejnych cyklach, takich jak terapie onkologiczne, często konieczne jest wszczęcie portu naczyniowego – co wiąże się z ryzykiem zakażeń, zakrzepów, jak również z dyskomfortem chorych i zwiększeniem kosztów leczenia (Bittner 2018, Lebeaux 2014, Shivakumar 2009). Terapia dożylna stanowi również obciążenie ośrodków, w których prowadzone jest leczenie, z uwagi na czas i zasoby wykorzystywane w celu przygotowania i administracji leków (De Cock 2016a, Anderson 2019).

Terapie podawane dożylnie są również związane z występującym dyskomfortem w miejscu podania i sprawiają trudności pacjentom z uszkodzonymi żyłami (np. po wcześniejszym leczeniu CTH). Długotrwały czas podawania leków i obserwacji po wlewach, związany ze stosowaną terapią w infuzji dożylnej,

jak również procedury związane z koniecznością uzyskania dostępu żylnego, stanowią z perspektywy pacjentów niepożądane aspekty dostępnego obecnie podejścia terapeutycznego (*Dent 2019, Anderson 2019, Pivot 2014*). Ponadto wielu pacjentów uważa samo doświadczenie otrzymywania leczenia dożylnego za bolesne i emocjonalnie stresujące.

Te czynniki stanowią znaczne obciążenie zarówno dla pacjentów, obniżając ich jakość życia, jak i systemów opieki zdrowotnej, zwiększając obciążenie ekonomiczne związane z leczeniem. Badania wskazują, że większość pacjentów preferuje leczenie podskórne zamiast infuzji dożylnych a sami chorzy dostrzegają wiele korzyści płynących z takiej formy podania leku (takich jak uniknięcie nakłucia żyły czy komplikacji wynikających z trudnego dostępu do żył, zmniejszenie liczby reakcji w miejscu podania oraz bólu i dyskomfortu). Warto pamiętać, że iniekcje podskórne można również podawać w krótszym czasie (zazwyczaj mniej niż 10 minut) i wymagają mniej przygotowań, skracając zarówno czas, jaki pacjenci spędzają w placówkach opieki medycznej, jak i czas, w którym zajęty jest personel medyczny. Zwiększenie wykorzystania terapii podskórnych potencjalnie może prowadzić do zmniejszenia list oczekujących na leczenie i zmniejszenia zużycia zasobów medycznych.

Atezolizumab jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie. Obecnie refundowana w Polsce we wnioskowanych wskazaniach terapia atezolizumabem może być podawana wyłącznie we wlewach dożylnych, w których początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® IV musi być podana przez 60 minut, a jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut (*ChPL Tecentriq® 2024*). Należy mieć przy tym na uwadze długotrwałość terapii atezolizumabem – refundowane w Polsce leczenie atezolizumabem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca prowadzone jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub w przypadku podawania leku w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii przez okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację terapii.

Podskórna droga podawania leków przeciwnowotworowych stanowi rozwiązanie umożliwiające ograniczenie obciążenia związanego z terapią, zarówno z perspektywy chorych i ich opiekunów, jak i świadczeniodawców. Zmniejszone obciążenie ośrodków świadczących usługi lecznicze otwiera z kolei drogę do zwiększenia dostępności świadczeń zdrowotnych (*De Cock 2016b*).

Podsumowując, refundowana obecnie terapia atezolizumabem wymaga obecnie podania leku w postaci dożylnego wlewu – czasochłonnej i pracochłonnej procedury medycznej, związanej z dyskomfortem pacjentów. Dłuższy czas przebywania pacjentów w placówce medycznej związany jest z obciążeniem personelu medycznego, które można zredukować poprzez zastosowanie podskórnej drogi podania leku. Nowa postać leku jako roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawiera jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Udostępnienie pacjentom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu do podań podskórnych daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy. Zmniejszenie obciążenia ośrodków opieki zdrowotnej, jak i ograniczenie czasu przebywania pacjentów w placówkach medycznych stanowi obecnie bardzo istotną, niezaspokojoną potrzebę.

3 Wybór populacji docelowej

Wnioskowana populacja chorych jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia atezolizumabem podawanym we wlewie dożylnym prowadzona w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023). Populacja ta obejmuje cztery podgrupy dorosłych chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca:

1. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), do stosowania w monoterapii:

- 1.1. **po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii:** z rozpoznaniem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, po wcześniejszej radykalnej (cecha R0) resekcji guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i przebytą chemioterapią uzupełniającą opartą na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 1.2. **do leczenia pierwszej linii:** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 1.3. **do leczenia kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV

(stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

2. **drobnokomórkowego raka płuca (DRP), do leczenia pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji:** z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem klinicznym: stadium choroby rozległej (*extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiającą przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych, ze stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

W załączniku przedstawiono treść aktualnego programu „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023), w ramach którego planuje się objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań. Rozpatrywany wniosek nie wprowadza żadnych zmian w definicji docelowej populacji chorych podlegających kwalifikacji do refundowanej terapii atezolizumabem, w związku z czym nie zwiększa liczebności pacjentów poddawanych takiej terapii (wprowadzane zmiany polegają na udostępnieniu terapii w postaci wstrzyknięć podskórnych, we wskazaniach, w których terapia tą samą substancją czynną jest obecnie refundowana).

Wskazania stanowiące przedmiot wniosku o refundację są zgodne (tj. każdy chory kwalifikowany do programu spełnia kryteria rejestracyjne) z następującymi wskazaniami zarejestrowanymi dla produktu leczniczego Tecentriq stosowanego w leczeniu:

1. **niedrobnokomórkowego rak płuca (NDRP):**

- 1.1. **NDRP we wczesnym stadium, leczenie adjuwantowe** – atezolizumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na

związkach platyny, z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK;

- 1.2. **NDRP z przerzutami, pierwsza linia** – atezolizumab w monoterapii w leczeniu 1-szej linii, u dorosłych pacjentów z NDRP, z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK;
 - 1.3. **NDRP z przerzutami, druga linia** – atezolizumab w monoterapii w leczeniu 2-giej linii, u dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii (CTH);
2. **drobnokomórkowego raka płuca (DRP)**: atezolizumab w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd), w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej (ES-SCLC, z ang. *extensive-stage small cell lung cancer*) (ChPL Tecentriq® 2024).

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab w podaniu podskórnym) ze środków publicznych, populacja docelowa analizy jest tożsama z populacją, w której obecnie refundowana jest terapia dożylna atezolizumabem w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)” (MZ 11/12/2023). Rozpatrywany wniosek nie wprowadza żadnych zmian w definicji docelowej populacji chorych podlegających kwalifikacji do refundowanej terapii atezolizumabem, w związku z czym nie zwiększa liczebności pacjentów poddawanych takiej terapii. Wskazania refundacyjne atezolizumabu w aktualnym programie lekowym obejmują:

1. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), do stosowania w monoterapii:
 - o po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii: z rozpoznaniem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, po wcześniejszej radykalnej (cecha R0) resekcji guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i przebytą chemioterapią uzupełniającą opartą na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (leczenie adjuwantowe NDRP);
 - o do leczenia pierwszej linii: z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po

- wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (1L NDRP);
- o do leczenia kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia): z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy), w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), w stanie sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (2L NDRP);
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP), do leczenia pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji: z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym drobnokomórkowego raka płuca, z zaawansowaniem klinicznym: stadium choroby rozległej (*extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiającą przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych, ze stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG (1L DRP).

W związku z powyższym, do epidemiologicznego oszacowania maksymalnego potencjału dla wnioskowanej interwencji, tj. liczebności chorych na raka płuca, kwalifikujących się do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq SC w ramach wnioskowanego programu lekowego, wykorzystano oszacowania liczebności populacji przeprowadzone w raportach do wcześniejszych wniosków refundacyjnych dla atezolizumabu IV, ocenianych przez Agencję, tj. Tecentriq (atezolizumab we wlewie dożylnym) we wskazaniach:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$ (*BIA Tecentriq NDRP 2022*),

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, o typie płaskonabłonkowym lub nie-płaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (*BIA Tecentriq NDRP 2021*),
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (*BIA Tecentriq NDRP 2018*),
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w chorobie rozległej (*BIA Tecentriq DRP 2019*).

[Redacted text block]

Tabela 27. [Redacted title]

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

[Redacted text block]

Tabela 28.

5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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

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® 2024*).

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań, którego jedna 15 ml fiolka roztworu zawiera 1875 mg atezolizumabu (125 mg atezolizumabu w 1 ml). Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie.

Postać do wstrzyknięć podskórnych leku Tecentriq® łączy atezolizumab z technologią dostarczania leku Enhanze® firmy Halozyme Therapeutics. Technologia dostarczania leku Enhanze opiera się na opatentowanej rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie PH20 (rHuPH20), enzymie, który miejscowo i tymczasowo degradowuje hialuronan – glikozaminoglikan lub łańcuch naturalnych cukrów w organizmie – w przestrzeni podskórnej. Zwiększa to przepuszczalność tkanki pod skórą, umożliwiając wniknięcie leku Tecentriq oraz szybkie rozproszenie jego cząsteczek i wchłonięcie do krwiobiegu.

Zastosowanie produktu leczniczego Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań zmniejsza czas potrzeby na podanie leku w porównaniu do postaci dożylniej, gdyż wstrzyknięcie podskórne w udo trwa jedynie około 7 minut.

Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq® obejmują nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (*ChPL Tecentriq® 2024*).

Produkt leczniczy Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11 stycznia 2024 r.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 22 lutego 2024 r. (*ChPL Tecentriq 2024*).

Tabela 29. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab).

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)	
Zagadnienia	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p>
Daty	<p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01FF05
Dostępne preparaty	Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych.</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku guza. Wiązanie</p>

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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

Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab po podaniu podskórnym produktu leczniczego Tecentriq w dawce 1875 mg co 3 tygodnie i 1200 mg atezolizumabu po podaniu dożylnym w badaniu IMscin001 przedstawiono w Tabeli 21.

Wartość C_{trough} atezolizumabu w cyklu 1. (przed podaniem dawki w cyklu 2.) wykazała równoważność atezolizumabu w produkcie leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań i atezolizumabu podawanego dożylnie, ze średnim geometrycznym współczynnikiem (ang. *geometric mean ratio*, GMR) wynoszącym 1,05 (90% CI: 0,88-1,24).

Modelowany GMR w cyklu 1. dla AUC od 0 do 21 dni (AUC_{0-21d}) wynosił 0,87 (90% CI: 0,83-0,92).

Maksymalny współczynnik kumulacji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w dawce 1875 mg co 3 tygodnie wynosi 2,2.

Modelowane wartości C_{trough} i AUC w stanie stacjonarnym były porównywalne dla produktu leczniczego Tecentriq podawanego podskórnym i atezolizumabu podawanego dożylnie (patrz Tabela 21). Analiza farmakokinetyczna wskazuje, że stan stacjonarny uzyskuje się po okresie 6 do 9 tygodni wielokrotnego dawkowania.

Tabela 21: Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab (średnia geometryczna z 5.-95. percentyla) po podaniu podskórnym lub dożylnym atezolizumabu

Parametr	Produkt leczniczy Tecentriq podawany podskórnym	Atezolizumab podawany dożylnie
C_{trough} w stanie stacjonarnym ^a (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC w stanie stacjonarnym ^a (mcg/ml•dzień)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

a - Modelowana ekspozycja przewidziana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej

Wchłanianie

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Na podstawie populacyjnej analizy danych dotyczących farmakokinetyki w cyklu 1. pochodzących z randomizowanej części badania IMscin001, całkowita biodostępność wynosiła 61%, a współczynnik wchłaniania pierwszego rzędu (K_a) wynosił 0,37 (1/dobę).

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia atezolizumabu w surowicy (C_{max}) wynosiła 189 mcg/ml z medianą czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy (T_{max}) wynoszącą 4,5 dnia.

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.

Wskazanie

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Osoby w wieku podeszłym

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 podawanego dożylnie, 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 <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65-75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów w wieku <65 lat (n=138), pacjentów w wieku 65-75 lat (n=89) oraz pacjentów w wieku >75 lat (n=19).

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 podawanego dożylnie były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu dożylnie co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszenia 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.

Nie przeprowadzono dedykowanych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań w populacji dzieci i młodzieży.

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 podawanego dożylnie 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 (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=111) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73m²; n=32) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=103).

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 podawanego dożylnie lub podskórnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 x 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 (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznaną.

Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5% (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe 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 (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

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 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- 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 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza (TC) lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

- 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 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci otrzymujący obecnie atezolizumab w postaci dożyłnej mogą go zmienić na produkt leczniczy Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań.

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

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii

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

Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

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

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym, stosowanego w leczeniu NDRP lub DRP:

Wskazanie	Zalecane dawkowanie i schemat	Czas trwania leczenia
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq		
NDRP we wczesnym stadium	• 1875 mg co 3 tygodnie	1 rok lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.

Dawkowanie i sposób podawania

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

Leczenie pierwszego rzutu NDRP z przerzutami	<ul style="list-style-type: none"> 1875 mg co 3 tygodnie 	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie drugiego rzutu w NDRP	<ul style="list-style-type: none"> 1875 mg co 3 tygodnie 	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatyną	<p>Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.</p> <p>Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli):</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie. <p>Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab co 3 tygodnie. 	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitaksellem i karboplatyną	<p>Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.</p> <p>Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli):</p> <p>Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	<p>Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie</p> <p>Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.</p> <p>Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle):</p> <p>Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub 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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq®.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
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®
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do $5 \times$ górna granica normy [GGN] <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi $> 1,5$ do $3 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4 AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi $> 3 \times$ GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od $>3x$ do $\leq 10x$ GGN <i>lub</i> jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do $\leq 3x$ GGN i wzrośnie do wartości od $>5x$ do $\leq 10x$ GGN <i>lub</i> . Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od $3x$ do $\leq 5x$ GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od $>8x$ do $\leq 10x$ GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości $> 10 \times$ GGN <i>lub</i> stężenie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

	bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości > 3 x xGGN	
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
	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 prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®.
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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 / <i>myasthenia gravis</i> , zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz porażenie nerwu twarzewego	Porażenie nerwu twarzewego Stopnia 1 lub 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeśli pomimo wstrzymania podawania produktu leczniczego Tecentriq objawy nie ustąpią całkowicie, trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zespół miasteniczny / <i>myasthenia gravis</i> , zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu we wszystkich stopniach lub porażenie nerwu twarzewego Stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie rdzenia kręgowego	Stopień 2, 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2 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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

	Stopień 3 lub 4:(poziom kreatyniny >3,0 x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Choroby osierdza	Zapalenie osierdza stopnia 1	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq® ²
	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Limfohistiocytoza he- mofagocytarna	Podejrzenie limfohistiocytozy hemo- fagocytarnej ¹	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)
Inne działania niepożądane		
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

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;

2 – Należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną w celu ustalenia etiologii i odpowiedniego postępowania.

Szczególne populacje pacjentówDzieci 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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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.

Zaburzenia 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

Ważne, aby przed podaniem sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

Przed podaniem, produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i poczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. W celu uzyskania instrukcji dotyczących używania i przygotowania produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań do podania, patrz punkt 6.6 ChPL. Należy podawać 15 ml produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań wstrzykując go podskórnie w udo przez około 7 minut. Zalecane jest użycie zestawu do wstrzykiwań podskórnych (np. igieł typu motylek). NIE NALEŻY podawać pacjentowi objętości leku, która pozostała w zestawie.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać wyłącznie pomiędzy prawym a lewym udem. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzednich wstrzyknięć i nigdy w okolice, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniała, tkliwa lub stwardniała. Jeśli to możliwe, podczas leczenia produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań inne leki przeznaczone do podawania podskórnego należy wstrzykiwać w inne obszary skóry.

Przeciwwskazania

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować z pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

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

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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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 dożylną 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). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby wyłączyć 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 (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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. W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiegokolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem.

Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

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

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu wystąpiły przypadki zapalenia mięśnia sercowego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego może być również objawem klinicznym zapalenia mięśni i powinno być odpowiednio leczone.

Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥ 2 , leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć.

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

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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 niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

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

Choroby osierdza o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdza, w tym zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdza.

W razie podejrzenia zapalenia osierdza stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzewając choroby osierdza stopnia ≥2, należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdza stopnia ≥2, leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania.

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 wstrzyknięciem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wstrzyknięciem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Szybkość wstrzykiwania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie produktu leczniczego u pacjentów z reakcjami związanymi z wstrzyknięciem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wstrzyknięciem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wstrzyknięciem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

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

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

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

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

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

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byłiby 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.

Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)

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 obarczeni 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 rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

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

Karta dla pacjenta

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

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 11/12/2023).

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) stosowany w postaci wstrzyknięć podskórnych nie podlegał ocenie przez AOTMiT. Ocenie podlegał wyłącznie produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) stosowany w postaci infuzji. Wydane przez AOTMiT stanowiska i rekomendacje dotyczące refundacji w leczeniu raka płuca podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje AOTMiT dotyczące atezolizumabu w leczeniu raka płuca.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
NDRP	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji:4/2023)	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546, • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167, <p>w monoterapii 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 oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Główne argumenty decyzji: udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab).</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji:4/2023)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</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>we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [...]</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w trzech innych wskazaniach [pierwsza linia leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); pierwsza linia leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyj); kolejne linie leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)]. [...]</p> <p>Obecnie w tym wskazaniu jest praktykowana obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie RCT IMPower010 oceniające skuteczność i bezpieczeństwa ATEZO vs BSC w leczeniu</p>

Nr i data wydania

Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT

niu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. Podsumowując, w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (tj. [...] u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ATEZO w zakresie liczby zgonów (14,2% zgonów ATEZO vs 29,1% zgonów BSC). Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite (OS) w tej populacji wyniosło 89,1% ATEZO vs 77,5% BSC, a 5-letnie OS odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z BSC, a w okresie obserwacji 34,2 mies. z dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57%. W analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie ATEZO vs BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (zblizona do wnioskowanej) dla okresu obserwacji 32 mies., związane było z częstszym występowaniem: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych 3-i 4 stopnia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto w grupie ATEZO u 29% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO. Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa fakt, że charakterystyka pacjentów w badaniu IMpower010 nie odpowiada populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do PL [pacjenci w stadium IIIB o statusie N2, zostali wyłączeni z badania IMpower010, podczas gdy kryteria włączenia do PL, umożliwiają ich włączenie do leczenia ATEZO. Z PL wykluczani są pacjenci z rearanżacją w genie ROS1 natomiast w badaniu nie prowadzono testów na jej obecność]. Ponadto ograniczeniem analizy jest także niedojrzałość przedstawionych wyników. Wątpliwości wokół populacji badanej i włączanej do leczenia wskazują, że konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka, ponieważ w praktyce populacja może być rozbieżna względem tej, dla której przedstawiono wyniki w analizie klinicznej. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie ATEZO vs BSC jest [...] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [...] a bez RSS – [...]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z koniecznością ekstrapolacji wyników IMpower010 poza horyzont czasowy tego badania (okresu obserwacji badania 32. mies., analiza ekonomiczna 40 lat). Ponadto w badaniu rejestracyjnym IMpower010 nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu [modelowane krzywe przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały oparte na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów nieodpowiadających w pełni populacji docelowej z wniosku]. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [...] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji z RSS [...] zaś w wariancie bez RSS [...] Główne ograniczenia stanowią niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej, więc całkowite wydatki z budżetu płatnika powinny być zabezpieczone dodatkowym instrumentem dzielenia ryzyka. W 3 na 7 odnalezionych wytycznych tj. NCCN 2023, NCI 2023 i ASCO/CCO 2022 atezolizumab jest wymieniany jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji jednak w każdej z tych rekomendacji znalazły się dodatkowe kryteria zawężające tę populację. Odnaleziono także 3 pozytywne (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), 2 warunkowo pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022) i jedną negatywną (HAS 2022) rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej. W rekomendacji negatywnej wskazano na niewystarczającą korzyść wynikającą ze stosowania Tecentriq. W rekomendacjach pozytywnych SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii ATEZO vs BSC, w G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania ATEZO we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego. CADTH 2022 wprowadził warunek redukcji ceny, natomiast NICE 2022 dostęp do leku na uzgodnionych warunkach. Ponadto NICE w swoim dokumencie wskazywał na brak refundowanej immunoterapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu po całkowitej resekcji guza, a także zwrócił uwagę na niepewność dowodów z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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;

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. Rada

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022)</p>	<p>Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia [...] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Główne argumenty decyzji: Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją 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)”, pod warunkiem: [...].</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 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 rozsianym, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanzacji genu ALK, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcyjnej). Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [...].</p> <p>(...) Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO vs PEMBRO w 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.</p> <p>(...) 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. (...) 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 [...].</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. <p>Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie.</p> <p>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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018)</p>	<p>uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją 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>Uzasadnienie rekomendacji: Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźnik 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. capping). 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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 31/2020)</p>	<p>DRP</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie IMpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji. Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO są związane z faktem, iż odnaleziono tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą technologię ze standardową chemioterapią oraz z kwestią, że populacja włączona do badania uwzględnionego w analizie jest szersza w porównaniu z populacją wnioskowanego programu lekowego. Przedmiotowe ograniczenie wpływa na niepewność oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego zastosowania ocenianej technologii lekowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii ATEZO+KPE w miejsce zarówno KPE, jak i CPE wiąże się z uzyskaniem [...]. Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętych do modelu założeń, wyniki oceny opłacalności mogą stanowić wartość za-</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>niżoną. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [...]. Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii. Wobec wątpliwości względem uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz potencjalnie wysokich kosztów technologii, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Mając jednak na względzie brak finansowania celowanej terapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” pod warunkiem [...].</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 31/2020)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: [...]. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Główne argumenty decyzji Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, [...] 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 zapewnia też [...]. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 49/2020) ¹</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD10: C34). Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. W ramach analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu odnaleziono jedno randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na dłuższą o 2 miesiące medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo i dłużą o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo. Odnalezione wytyczne wskazują na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu. Mając jednak na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 49/2020) ¹</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg, we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca – choroba rozległa (ICD-10: C34) – leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego.</p>

[...] fragmenty niejawnie; 1- ocena w ramach RDTL.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu raka płuca przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania atezolizumabu w leczeniu raka płuca odnaleziono na stronach:

- dla leczenia DRP: PTAC (*PTAC 2023c*), NCPE (*NCPE 2020*), SMC (*SMC 2020*), HAS (*HAS 2020*), NICE (*NICE 2020*), IQWiG (*IQWiG 2020*), CADTH (*CADTH 2019/2020, CADTH 2022a*), PBAC (*PBAC 2019, PBAC 2019b, PBAC 2020*), AWMSG (*AWMSG 2019*);
- dla leczenia NDRP we wczesnym stadium, poddanych resekcji całkowitej i chemioterapii opartej na związkach platyny, z wysokim ryzykiem nawrotu, leczonym adjuwantowo: PTAC (*PTAC 2023a*), PBAC (*PBAC 2022*), NICE (*NICE 2022*); CADTH (*CADTH 2022*), SMC (*SMC 2022*), NCPE (*NCPE 2023*), AWMSG (*AWMSG 2022*), IQWiG/G-BA (*IQWiG 2022, G-BA 2023*), HAS (*HAS 2022, HAS 2023*);
- dla leczenia NDRP z przerzutami, leczonych w ramach I linii: PTAC (*PTAC 2023b*), HAS (*HAS 2021*), SMC (*SMC 2021*), NICE (*NICE 2021a*), IQWiG (*IQWiG 2021*), NCPE (*NCPE 2021*), AWMSG (*AWMSG 2021*), PBAC (*PBAC 2019a*);

- dla leczenia NDRP z przerzutami, leczonych w ramach II linii: PTAC (*PTAC 2023*), HAS (*HAS 2018*), NICE (*NICE 2018*), SMC (*SMC 2018*), NCPE (*NCPE 2018*), AWMSG (*AWMSG 2017*), PBAC (*PBAC 2017, PBAC 2019a*), IQWiG (*IQWiG 2017*).

Żaden z odnalezionych dokumentów nie dotyczył produktu leczniczego Tecentriq® stosowanego w postaci wstrzyknięć podskórnych, ocenie podlegał wyłącznie produkt leczniczy Tecentriq® stosowany w postaci infuzji. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 08.03.2024 r.

Zastosowanie atezolizumabu w leczeniu DRP

Tabela 31. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu DRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>), w wyniku której wydano negatywną rekomendację refundacyjną. Jak poinformowano, po niejawnych negocjacjach cenowych z podmiotem odpowiedzialnym przeprowadzonych w marcu 2022 r. HSE zaaprobowwała refundację leku (<i>NCPE 2020</i>).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Wykazano, że zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem wiązało się z umiarkowaną, istotną statystycznie poprawą PFS i OS w porównaniu z samą CTH u pacjentów z ocenianej populacji. Rekomendacja pozytywna odnosi się wyłącznie do sytuacji, gdy lek zostanie dostarczony na warunkach uzgodnionych w ramach <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) dla NHS Scotland zapewniających efektywność kosztową lub gdy PAS/cena leku będą niezmiennione lub niższe (<i>SMC 2020</i>).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Biorąc pod uwagę: Wykazaną przewagę atezolizumabu w skojarzeniu z CTH karboplatiną + etopozydem w porównaniu do samej chemioterapii w randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu, pod względem przeżycia wolnego od progresji i ogólnego przeżycia i pomimo: eksploracyjnego charakteru danych dotyczących jakości życia, profilu bezpieczeństwa skojarzenia atezolizumab + karboplatyny/etopozyd z porównywalną częstotliwością AEs stopnia 3 i SAEs, ale wyższą częstotliwością AEs związanych z układem immunologicznym oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń, niepewności co do efektu atezolizumabu ze względu na trudność w odróżnieniu wpływowi przypisywanemu leczeniu indukcyjnemu w połączeniu z chemioterapią od części przypisywanej leczeniu stosowanemu w fazie indukcji a leczeniu samym atezolizumabem i niemożności zidentyfikowania pacjentów „dobrze reagujących”, którzy zdają się odnosić korzyść z długotrwałego leczenia HAS uważa, że atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem dostarcza niewielkiej poprawy w zakresie rzeczywistej korzyści klinicznej w porównaniu do samej CTH. ASMR: IV; SMR: znaczący (<i>HAS 2020</i>).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Terapia rekomendowana pod warunkiem, że pacjenci charakteryzują się stanem sprawności 0-1 wg ECOG, a podmiot odpowiedzialny dostarczy lek po cenie zawartej w poufnej umowie. Terapia atezolizumabem spełniła kryteria terapii wydłużającej przeżycie stosowanej u schyłku życia (<i>a life-extending treatment at the end of life</i>). Przedstawione wyniki kliniczne dotyczyły wyłącznie pacjentów ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG, co zdecydowało o zawężeniu

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje																		
				populacji. Analiza kosztów-efektywności dla porównania atezolizumabu + CTH vs CTH charakteryzowała się niepewnością, jednak oszacowania mieściły się w zakresie opłacalności wyznaczonej przez NICE (<i>NICE 2020</i>).																		
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	2020	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.</p> <p>Dodatkowa korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego, która nie jest poparta innymi pozytywnymi efektami dla wyników istotnych dla pacjenta, przeważa nad wadami. Istnieje niewielka dodatkowa korzyść w porównaniu z karboplatiną w połączeniu z etopozydem (<i>IQWiG 2020</i>).</p>																		
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2022	warunkowa	<p><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 (<i>CADTH 2022a</i>).</p> <p>Rekomendacja pozytywna po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej (<i>CADTH 2022a</i>).</p> <p>Tabela 32. Zasady refundacji leku Tecentriq® w leczeniu DRP wg rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2022a</i>).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Uzasadnienie</th> <th>Sposób wdrożenia zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Rozpoczęcie leczenia</td> </tr> <tr> <td>1. Pacjenci nie mogą otrzymywać wcześniej-szego leczenia ES-SCLC.</td> <td>Na podstawie wyników badania <i>IMpower-133</i>, w którym wykazano wydłużenie przeżycia u chorych stosujących atezolizumab w leczeniu I linii.</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Pacjenci muszą charakteryzować się dobrym stanem sprawności przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem</td> <td>Do badania <i>IMpower-133</i> włączano pacjentów z ECOG 0-1</td> <td>Bazując na opinii ekspertów rozpoczęcie leczenia u chorych z PS 2 może być rozważone przez lekarza prowadzącego.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Przerwanie leczenia</td> </tr> <tr> <td>3. Refundacja leczenia atezolizumabem powinna zostać przerwana w przypadku progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w ocenie klinicznej przeprowadzanej po każdym cyklu leczenia lub badaniach obrazowych wykonywanych co 2-3 miesiące.</td> <td>Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-133</i>, w którym leczenie przerywano w przypadku progresji choroby, wystąpienia nietolerancji lub SAEs. Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności z małym prawdopodobieństwem będą otrzymywać dalsze leczenie tym lekiem.</td> <td>Ocena skuteczności w badaniu przeprowadzana była co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni leczenia i co 9 tygodni po tym okresie. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej odpowiedź na leczenie oceniana jest zwykle co 3 miesiące. pERC przychyła się do opinii, że okresy oceny i wykonania badań obrazowych można wydłużyć zależnie od oceny lekarza prowadzącego</td> </tr> </tbody> </table>	Kryterium	Uzasadnienie	Sposób wdrożenia zaleceń	Rozpoczęcie leczenia			1. Pacjenci nie mogą otrzymywać wcześniej-szego leczenia ES-SCLC.	Na podstawie wyników badania <i>IMpower-133</i> , w którym wykazano wydłużenie przeżycia u chorych stosujących atezolizumab w leczeniu I linii.	-	2. Pacjenci muszą charakteryzować się dobrym stanem sprawności przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem	Do badania <i>IMpower-133</i> włączano pacjentów z ECOG 0-1	Bazując na opinii ekspertów rozpoczęcie leczenia u chorych z PS 2 może być rozważone przez lekarza prowadzącego.	Przerwanie leczenia			3. Refundacja leczenia atezolizumabem powinna zostać przerwana w przypadku progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w ocenie klinicznej przeprowadzanej po każdym cyklu leczenia lub badaniach obrazowych wykonywanych co 2-3 miesiące.	Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-133</i> , w którym leczenie przerywano w przypadku progresji choroby, wystąpienia nietolerancji lub SAEs. Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności z małym prawdopodobieństwem będą otrzymywać dalsze leczenie tym lekiem.	Ocena skuteczności w badaniu przeprowadzana była co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni leczenia i co 9 tygodni po tym okresie. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej odpowiedź na leczenie oceniana jest zwykle co 3 miesiące. pERC przychyła się do opinii, że okresy oceny i wykonania badań obrazowych można wydłużyć zależnie od oceny lekarza prowadzącego
Kryterium	Uzasadnienie	Sposób wdrożenia zaleceń																				
Rozpoczęcie leczenia																						
1. Pacjenci nie mogą otrzymywać wcześniej-szego leczenia ES-SCLC.	Na podstawie wyników badania <i>IMpower-133</i> , w którym wykazano wydłużenie przeżycia u chorych stosujących atezolizumab w leczeniu I linii.	-																				
2. Pacjenci muszą charakteryzować się dobrym stanem sprawności przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem	Do badania <i>IMpower-133</i> włączano pacjentów z ECOG 0-1	Bazując na opinii ekspertów rozpoczęcie leczenia u chorych z PS 2 może być rozważone przez lekarza prowadzącego.																				
Przerwanie leczenia																						
3. Refundacja leczenia atezolizumabem powinna zostać przerwana w przypadku progresji choroby ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w ocenie klinicznej przeprowadzanej po każdym cyklu leczenia lub badaniach obrazowych wykonywanych co 2-3 miesiące.	Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-133</i> , w którym leczenie przerywano w przypadku progresji choroby, wystąpienia nietolerancji lub SAEs. Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności z małym prawdopodobieństwem będą otrzymywać dalsze leczenie tym lekiem.	Ocena skuteczności w badaniu przeprowadzana była co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni leczenia i co 9 tygodni po tym okresie. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej odpowiedź na leczenie oceniana jest zwykle co 3 miesiące. pERC przychyła się do opinii, że okresy oceny i wykonania badań obrazowych można wydłużyć zależnie od oceny lekarza prowadzącego																				

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
				<p>4. W przypadku, gdy przerwano leczenie jedną ze składowych terapii skojarzonej atezolizumabem plus karboplatiną i etopozydem jest trwale przerywana z powodu obaw dotyczących jej tolerancji, pacjent może kontynuować leczenie pozostałymi składnikami według uznania lekarza prowadzącego, aż do wystąpienia progresji choroby.</p> <p>Zgodnie z kryteriami przerywania leczenia w badaniu <i>IMpower-133</i>.</p>
Przepisywanie leku				
				<p>5. Leczenie powinno być przepisywane i monitorowane przez lekarza specjalizującego się w onkologii i immunoterapii.</p> <p>W celu zapewnienia dostępu do leczenia właściwym grupom chorych.</p>
				<p>6. Leczenie atezolizumabem powinno być podawane w dowolnej jednostce opieki szpitalnej lub pozaszpitalnej w ramach kanadyjskiego centrum leczenia onkologicznego/szpitala.</p> <p>W celu zapewnienia dostępu do adekwatnych działań w przypadku wystąpienia toksyczności terapii.</p>
				<p>7. Atezolizumab powinien być przepisywany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem chorym spełniającym kryteria kwalifikacji.</p> <p>W badaniu <i>IMpower-133</i> atezolizumab był przepisywany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. pERC nie odnotowuje żadnych dowodów na skuteczność podawania atezolizumabu w monoterapii lub innym skojarzeniu.</p> <p>pERC przychyliła się do opinii ekspertów, że cisplatyne i karboplatyna mogą być stosowane zamiennie</p>
Cena leku				
				<p>8. Leczenie atezolizumabem powinno przynieść oszczędności w porównaniu do terapii durwalumabem</p> <p>Po cenie przedłożonej we wniosku atezolizumab przynosi oszczędności w porównaniu do terapii durwalumabem. Cena leku powinna być negocjowana, tak by zapewnić utrzymanie tych oszczędności.</p>
		2019/2020	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.</p> <p>W wydanej 5 grudnia 2019 r. pERC zwróciło uwagę na dużą potrzebę kliniczną efektywnego leczenia w tym obszarze. Przedstawione dowody wykazały niewielką poprawę przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu. pERC jest niepewne czy atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i z etopozydem jest terapią, która adekwatnie pokrywa potrzebę terapeutyczną w tej populacji. W odpowiedzi na rekomendację pERC Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane dane dotyczące OS, wskazujące na spadek przeżycia chorych leczonych atezolizumabem pomiędzy 18 a 24 miesiącem terapii, co w opinii pERC wskazuje na brak osiągnięcia plateau</p>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
				a tym samym nie uprawnia do wnioskowania o przeżyciu długoterminowym. Tym samym utrzymano w mocy negatywną rekomendację (CADTH 2019/2020).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2020	negatywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej. Skutkowało to wydaniem negatywnej decyzji o refundacji, związanej z brakiem efektywności kosztowej terapii. Na mocy niejawnych negocjacji cenowych przeprowadzonych w marcu 2022 r. HSE zaaprobowała refundację leku w ocenianym wskazaniu (NCPE 2020).
		2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym. Ocena dotyczyła atezolizumabu w dawce 840 mg dotyczyła wyłącznie atezolizumabu podawanego w dawce 840 mg oraz dodania schematu dawkowania Q4W dla dawki 1680 mg (PBAC 2020).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2019	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym. Ocena dotyczyła atezolizumabu w dawce 1200 mg (PBAC 2019b).
		2019	negatywna	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym. PBAC zwróciło uwagę na dużą potrzebę kliniczną efektywnego leczenia w tym obszarze. Przedstawione dowody wykazały niewielką poprawę przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu, PBAC uznało tę zmianę za istotną klinicznie, ale wielkość i trwałość tej korzyści jest niepewna, a wpływ na jakość życia pacjentów niejasny (PBAC 2019).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2023	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> I linia DRP w stadium rozległym. Ocena w toku (PTAC 2023c).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (AWMSG 2019).
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

Zastosowanie atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP

Tabela 33. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym NDRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	2023	pozytywna	<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. Stwierdzono przesłanki dotyczące korzyści klinicznej (IQWiG 2022). Zgodnie z decyzją G-BA lek jest refundowany (G-BA 2023).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2023	negatywna	<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>), która skutkowałą wydaniem oceny negatywnej związanej z brakiem efektywności kosztowej terapii NCPE 2023).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	negatywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP o wysokim ryzyku 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. Biorąc pod uwagę: ograniczenia metodologiczne związane z analizami skuteczności przeprowadzonymi w populacji w populacji pacjentów z badania rejestracyjnego (w szczególności analizy podgrup, <i>post hoc</i> , nieskorygowane pod kątem wielokrotności, bez poszukiwania interakcji, przy użyciu kryterium stratyfikacji innego niż stosowane w randomizacji) i związany z tym brak możliwości wyciągnięcia jakichkolwiek formalnych wniosków; kontekst sytuacji chorych kwalifikowanych do leczenia adjuwantowego, z oszacowanym na 37–63% odsetkiem pacjentów, u których nie odnotuje się nawrotu choroby bez dodatkowej opieki; zwiększoną toksyczność związaną ze stosowaniem atezolizumabu) w porównaniu z wyłącznym monitorowaniem pacjentów, w kontekście wspomnianej wcześniej sytuacji nie rekomenduje się refundacji leku. SMR: niewystarczający, ASMR: nie dotyczy (HAS 2023).
		2022	negatywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP o wysokim ryzyku 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. Ocena odmowna dotycząca umożliwienia wczesnego, porejstracyjnego dostępu do leczenia. W opinii podkreślono, że atezolizumab w ocenianym wskazaniu nie posiada statusu technologii innowacyjnej, a jego wprowadzenie do refundacji może być opóźnione, gdyż nie stanowi odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów. Dostępne dowody naukowe pochodzą z analiz <i>post-hoc</i> , nieskorygowanych

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje										
				pod kątem wielokrotności, bez poszukiwania interakcji co prawdopodobnie wpływa na przeszacowanie wpływu terapii na przeżycie chorych i uniemożliwia wyciągnięcie formalnych wniosków (HAS 2022).										
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na NDRP w stadium II-IIIa, po całkowitej resekcji po leczeniu adjuwantowym chemioterapią opartą na cisplatynie. Rekomendacja pozytywna, jak podkreślono w dużej mierze będąca wynikiem wykazanej efektywności kosztowej terapii. W rekomendacji podkreślono, że próg ekspresji PD-L1 stosowany przy kwalifikacji chorych do terapii ($\geq 1\%$ lub $\geq 50\%$) zależny będzie od ostatecznie zarejestrowanego przez <i>Therapeutic Goods Administration</i> (TGA) wskazania (PBAC 2022).										
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 cisplatynie (NICE 2022). Rekomendacja pozytywna pod warunkiem zapewnienia dostępu do leku na uzgodnionych warunkach (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 rearanzacji 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). Rekomendacja pozytywna po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej (CADTH 2022). Tabela 34. Zasady refundacji leku Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym NDRP wg rekomendacji CADTH (CADTH 2022).										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Rozpoczęcie leczenia</td> </tr> <tr> <td>9.</td> <td> <p>Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa</p> <p>Eksperci 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.</p> <p>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 rearanzacją genu <i>ALK</i> jest dyskusyjna.</p> </td> </tr> <tr> <td>10.</td> <td> <p>Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych to pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii i z ECOG 0-2</p> </td> </tr> <tr> <td>11.</td> <td> <p>Do leczenia nie kwalifikują się:</p> <p>11.1. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i></p> </td> </tr> </tbody> </table>					Kryterium	Opis	Rozpoczęcie leczenia		9.	<p>Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa</p> <p>Eksperci 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.</p> <p>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 rearanzacją genu <i>ALK</i> jest dyskusyjna.</p>	10.	<p>Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych to pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii i z ECOG 0-2</p>	11.	<p>Do leczenia nie kwalifikują się:</p> <p>11.1. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i></p>
Kryterium	Opis													
Rozpoczęcie leczenia														
9.	<p>Leczenie może być rozpoczynane wyłącznie jako podanie leku w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u chorych po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa</p> <p>Eksperci 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.</p> <p>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 rearanzacją genu <i>ALK</i> jest dyskusyjna.</p>													
10.	<p>Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych to pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii i z ECOG 0-2</p>													
11.	<p>Do leczenia nie kwalifikują się:</p> <p>11.1. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do badania <i>IMpower-010</i></p>													

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
				11.2. pacjenci, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na związkach platyny
				Kontynuacja leczenia
			12.	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>
			13.	Pacjenci powinni być oceniani pod kątem oznak nawrotu choroby
				Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych
				Przerwanie leczenia
			14.	Leczenie powinno być przerwane, jeśli zachodzi dowolna z poniższych okoliczności:
			14.1.	nawrót choroby
			14.2.	nieakceptowalna toksyczność
			14.3.	leczenie trwa powyżej 48 godzin
				Zgodnie z kryteriami w badaniu <i>IMpower-010</i>
			15.	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
			16.	Obniżenie ceny leku
				W populacji chorych bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanzacji 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
			17.	Dostęp do wykrywania ekspresji PD-L1
				Umożliwienie dostępu do wykrywania ekspresji PD-L1 w celu wykrycia pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórek guza.
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 (<i>SMC 2022</i>).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2022	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (<i>AWMSG 2022</i>).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2023	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP, z ekspresją PD-L1. Ocena w toku (PTAC 2023a).
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

Zastosowanie atezolizumabu w I linii leczenia NDRP

Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w I linii leczenia NDRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. W badaniu rejestracyjnym <i>IMPower110</i> terapia atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii zniżyła śmiertelność całkowitą chorych stanowiących populację wnioskowaną. Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w oparciu o dowody z badań <i>KEYNOTE-024</i> i <i>KEYNOTE-042</i> , że terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (SMC 2021).
Francja	Haute Autorite de Sainte (HAS)	2021	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP. Biorąc pod uwagę dowody naukowe wskazujące na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego chorych vs CTH o 0,7 i 5,2 miesiąca w ciągu pierwszych 12 i 33,3 miesięcy obserwacji przy profilu bezpieczeństwa wskazującym na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia AEs

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
				3-4 stopnia i zbliżone prawdopodobieństwo wystąpienia SAEs i pomimo wyników analizy długoterminowej wskazującej na mniejszą korzyść kliniczną niż raportowana w analizie głównej oraz braku danych pozwalających wysunąć formalne wnioski dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów HAS uznaje, że monoterapia atezolizumabem pozwala na osiągnięcie niewielkiej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej. SMR: znaczący; ASMR: IV (HAS 2021).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	pozytywna	<p><u>Wskazanie</u>: jako opcja terapeutyczna w nieleczonym przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca wśród dorosłych, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> guz charakteryzuje się ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz; nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP; firma zapewni dostęp do atezolizumabu zgodnie warunkami negocjacji (z ang. <i>commercial agreement</i>) <p>Rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki porównania pośredniego dla porównania atezolizumab vs pembrolizumab, opartego o dane z badania <i>IMPower110</i> i dwóch badań porównujących pembrolizumab z chemioterapią (<i>KEYNOTE-024</i> i <i>KEYNOTE-042</i>), wskazujących na porównywalną skuteczność obu leków (<i>NICE 2021a</i>).</p>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	warunkowa	<p><u>Wskazanie 1</u>: leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu do pembrolizumabu (<i>IQWiG 2021</i>).</p> <p><u>Wskazanie 2</u>: leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i $< 50\%$ oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Terapia atezolizumabem charakteryzuje się porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z wybranymi komparatorami (<i>IQWiG 2021</i>).</p>
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	negatywna	<p><u>Wskazanie</u>: leczenie I linii przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz oraz których nowotwór nie wykazuje mutacji EGFR i nie jest ALK-dodatnim NDRP.</p> <p>Brak rekomendacji dla przeprowadzenia pełnej analizy HTA. Rekomendacja negatywna z uwagi na koszt terapii. W październiku 2021 r., po negocjacjach z podmiotem odpowiedzialnym lek objęto refundacją (<i>NCPE 2021</i>).</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2019	pozytywna	<p><u>Wskazanie</u>: w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z progresją w trakcie/po leczeniu CTH związkami platyny.</p> <p>Ocena dotyczyła wyłącznie atezolizumabu podawanego w dawce 840 mg oraz dodania schematu dawkowania Q4W dla dawki 1680 mg (<i>PBAC 2019a</i>).</p>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (<i>AWMSG 2021</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	-	-	-
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2023	ocena w toku	<u>Wskazanie</u> : leczenie I linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%. Ocena w toku (<i>PTAC 2023b</i>).
Unia Europejska	<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i>	-	-	-

Zastosowanie atezolizumabu w II linii leczenia NDRP

Tabela 36. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w II linii leczenia NDRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2023	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po leczeniu CTH Rekomendacja pozytywna dla chorych spełniających rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; brak wcześniej sfinansowanego leczenia ICIs w terapii NDRP; udokumentowany brak mutacji <i>EGFR</i> lub rearanżacji genu <i>ALK</i> , chyba że nie można tego ustalić; ECOG 0-2; i potwierdzono progresję choroby po leczeniu co najmniej dwoma cyklami CTH opartej na platynie. Atezolizumab może być stosowany jako monoterapia w dawce 1200 mg co trzy tygodnie (lub równoważnej) przez maksymalnie 12 tygodni (PTAC 2023).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2018	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej CTH (i leczeniu celowanym, jeśli stwierdzono u nich mutację genu <i>EGFR / ALK</i>). Atezolizumab, w porównaniu z standardową monoterapią taksanami, istotnie poprawił OS u pacjentów stanowiących populację docelową. W rekomendacji zastrzeżono, że refundacja podlega 2-letniemu okresowi wstrzymania leczenia (<i>clinical stoppin rule</i>) (SMC 2018).
Francja	Haute Autorite de Sainte (HAS)	2020	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej CTH (również u pacjentów z aktywującymi mutacjami <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię celowaną). Ocena dotyczyła leku Tecentriq w dawce 840 mg. Stwierdzono znaczącą rzeczywistą korzyść kliniczną z zastosowania atezolizumabu w dawce 840 mg jest istotna w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC po wcześniejszej chemioterapii. SMR: znaczący; ASMR: V (HAS 2020a).
		2018	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej CTH (również u pacjentów z aktywującymi mutacjami <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię celowaną). Ocena dotyczyła leku Tecentriq w dawce 1200 mg. Biorąc pod uwagę wykazaną wyższość atezolizumabu w porównaniu do docetakselu we wpływie na OS, niepewność dotyczącą wielkości efektu w podgrupie pacjentów z mutacją genu <i>EGFR</i> oraz otwarty charakter badania, który nie pozwala na analizę danych dotyczących jakości życia HAS uważa, że atezolizumab przynosi niewielką poprawę w rzeczywistej korzyści klinicznej. SMR: znaczący; ASMR IV (HAS 2018).
Wielka Brytania	National Institute for Health	2018	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej CTH (i leczeniu celowanym, jeśli stwierdzono u nich mutację genu <i>EGFR / ALK</i>).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
	and Care Excellence (NICE)			<p>Rekomendacja pozytywna, pod warunkiem, że leczenie atezolizumabem będzie przerwane po 2 latach nieprzerwanej terapii lub wcześniej w przypadku progresji choroby, a podmiot odpowiedzialny dostarczy lek po uzgodnionej cenie.</p> <p>Opcje leczenia chorych na NDRP stosujących wcześniej CTH obejmują zastosowanie docetakselu, pembrolizumabu lub skojarzenia nintedanib + docetaksel (w przypadku raka gruczołowego). Dowody kliniczne wskazują na wydłużenie przeżycia po zastosowaniu atezolizumabu vs docetaksel. Brak jest badań bezpośrednio porównujących atezolizumab vs pembrolizumab, jednak wyniki porównania pośledniego wskazują, że terapie te mogą charakteryzować się zbliżonym wpływem na przeżycie pacjentów.</p> <p>Terapia atezolizumabem spełniła kryteria terapii wydłużającej przeżycie stosowanej u schyłku życia (<i>a life-extending treatment at the end of life</i>) w porównaniu z docetakselem i nie spełniła ich w porównaniu z pembrolizumabem. Najbardziej wiarygodne oszacowanie efektywności kosztowej atezolizumabu w porównaniu z docetakselem i pembrolizumabem wskazało, że lek ten mieści się w zakresie opłacalności wyznaczonej przez NICE (<i>NICE 2018</i>).</p>
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2018	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP po wcześniejszej CTH (i leczeniu celowanym, jeśli stwierdzono u nich mutację genu <i>EGFR / ALK</i>).</p> <p>Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>), w wyniku której wydano negatywną rekomendację refundacyjną z uwagi na brak efektywności kosztowej w ocenianym wskazaniu. Jak poinformowano, po niejawnych negocjacjach cenowych z podmiotem odpowiedzialnym przeprowadzonych w marcu 2019 r. HSE zaaprobowała refundację leku (<i>NCPE 2018</i>).</p>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2017	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u></p> <p>Wyróżniono dwie populacje chorych: 1) pacjenci, u których wskazane jest leczenie docetakselem, pemetreksetedem lub niwolumabem oraz 2)</p> <p>W pierwszej z nich stwierdzono przesłanki dotyczące istotnych korzyści (podgrupa PD-L1 wysokie) lub niemożliwych do określenia (podgrupa PD-L1 niskie), natomiast w drugiej brak dodatkowych korzyści klinicznych (<i>IQWiG 2017</i>).</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2019	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z progresją w trakcie/po leczeniu CTH związkami platyny.</p> <p>Ocena dotyczyła wyłącznie atezolizumabu podawanego w dawce 840 mg oraz dodania schematu dawkowania Q4W dla dawki 1680 mg (<i>PBAC 2019a</i>).</p>
		2017	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z progresją w trakcie/po leczeniu CTH związkami platyny.</p> <p>Zarekomendowano objęcie refundacją, biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z niwolumabem. Dodano wymóg braku wcześniejszego leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 (<i>PBAC 2017</i>).</p>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Wynik oceny	Wskazanie, szczegółowe informacje
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	-	Spełnione zostały kryteria wyłączenia z oceny w związku z rekomendacją NICE (<i>AWMSG 2017</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	-	-	-
Unia Europejska	<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i>	-	-	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) 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.

Wnioskowana technologia medyczna, tj. terapia produktem leczniczym Tecentriq (atezolizumab SC) w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie stanowić alternatywną drogę podania atezolizumabu dokładnie w tych samych wskazaniach, w których wymieniony lek jest obecnie refundowany w leczeniu raka płuca tj. zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi dla atezolizumabu w postaci roztworu do infuzji dożylnych stosowanego w leczeniu raka płuca. Wobec tego terapia wnioskowanym lekiem będzie zastępować wyłącznie terapię atezolizumabem prowadzoną z zastosowaniem obecnie refundowanego preparatu podawanego w postaci infuzji dożylnych, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią. Obecnie wykaz leków refundowanych obejmuje dwa produkty lecznicze zawierający atezolizumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych w dawkach 840 mg i 1 200 mg (Tecentriq IV), które są objęte refundacją m.in. w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).

Wobec powyższego za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Tecentriq SC uznano leczenie atezolizumabem tj. preparat atezolizumab do podawania dożylnego (Tecentriq IV) stosowany w monoterapii w NDRP lub skojarzeniu z chemioterapią, identyczną do zdefiniowanej dla wnioskowanej interwencji (tj. karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej).

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 jak również zdarzenia i działania niepożądane. Ocena efektywności klinicznej może być również przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie punktów końcowych „zastępczych” – w takim przypadku wymagane jest wiarygodne wykazanie związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMIT 2016).

W definiowaniu punktów końcowych do analizy klinicznej wzięto pod uwagę, że w procedurach rejestracyjnych nowych postaci znanych leków, zawierających substancje czynne identyczne do już dopuszczonych do obrotu, akceptowane jest podejście oparte na ekstrapolacji wyników klinicznych wykazanych w badaniach przeprowadzonych dla pierwotnej formulacji leku – w pełnym zakresie wskazań klinicznych, na nową postać leku, na podstawie wykazanej nie mniejszej ekspozycji na substancję czynną, uzyskiwaną przy zastosowaniu nowej postaci leku, w porównaniu do już zarejestrowanej (tzw. *pharmacokinetic bridging approach*). Program badań klinicznych dla leku Tecentriq SC opierał się zatem na akceptowanym przez urzędy rejestracyjne założeniu, że uzyskanie przy użyciu postaci do podań podskórnych stężeń w surowicy nie niższych, niż w przypadku stosowania preparatów dożylnych, skutkuje porównywalnym wysyceniem tkanki guza – a w rezultacie – porównywalną skutecznością terapii, niezależnie od zastosowanej drogi podania (EPAR). Podstawowym założeniem tego podejścia jest to, że wybrana oceniana dawka SC osiągnie minimalne stężenie w surowicy (C_{trough}), które jest co najmniej tak wysokie, jak C_{trough} w surowicy wcześniej zatwierdzonej postaci dożylnej tego samego leku. W przypadku powodzenia preparat SC powinien osiągnąć ten sam stopień nasycenia receptorów, a zatem taką samą skuteczność, jak udokumentowano w przypadku leczenia dożylnego. Zidentyfikowana dawka SC jest następnie oceniana w celu wykazania równoważności ekspozycji PK w porównaniu z podawaniem dożylnym w oparciu o C_{trough} w cyklu 1 (tuż przed podaniem kolejnej dawki w cyklu 2) (Felip 2021). Równorzędne parametry dotyczące farmakokinetyki przy podaniu podskórnym oraz dożylnym można porównywać wyznaczając stosunek średnich geometrycznych (GMR) wraz z 90% przedziałem ufności (CI), predefiniowany margines *noninferiority* dla jego dolnej granicy świadczący o biorównoważności wynosi 0,8 zgodnie z wytycznymi FDA i EMA (EMA 2010, FDA 2022).

Podstawowymi danymi, na podstawie których zarejestrowana została wnioskowana terapia, były zatem wyniki oceny farmakokinetycznej. Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa były prezentowane jako dane wspierające wnioski z oceny ekspozycji. Takie podejście w ocenie wnioskowanego leku zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EPAR).

Przytoczone na wstępie wytyczne AOTMiT nie uwzględniają specyfiki sytuacji, w której zmiana, do której dojdzie w praktyce klinicznej na skutek podjęcia rozpatrywanej decyzji refundacyjnej polega na udostępnieniu nowej, bardziej wygodnej w stosowaniu postaci już stosowanej (i refundowanej) terapii. Standardowa, jedyna refundowana obecnie droga podania atezolizumabu, tj. długi wlew dożylny, wiąże się z ryzykiem powikłań związanych z dostępem dożylnym, jak wynaczynienie leku, mechaniczne zapalenia żył, powikłania infekcyjne, stany przewodnienia organizmu, czy zatory powietrzne. Wymienione powikłania mogą generować dalsze, niepożądane następstwa zdrowotne, a także konieczność zapewnienia kolejnego dostępu dożylnego. Celem rozwoju podskórnych form znanych leków dotychczas stosowanych w długich wlewach dożylnych), podawanych w kilkuminutowych iniekcjach, jest uproszczenie i skrócenie procesu leczniczego oraz zwiększenie komfortu leczenia, zarówno z perspektywy pacjenta, jak i personelu medycznego. Przewidywane korzyści z wdrożenia nowej formułacji leku odnoszą się zatem do aspektów pozaklinicznych (zmniejszenie dyskomfortu związanego z procedurami medycznymi, którym poddawane są chore w procesie terapii, oszczędność czasu pacjentek i personelu medycznego) oraz ograniczenia działań niepożądanych związanych infuzją dożylną.

W związku z powyższym hipotezą badaną w analizie klinicznej, jak i włączonych do niej badaniach pierwotnych, nie będzie wykazanie przewagi w skuteczności lub bezpieczeństwie interwencji ocenianej nad aktualną praktyką, ale sprawdzenie czy korzyści pozakliniczne, dotyczące poprawy komfortu leczenia i zmniejszenia zużycia zasobów (takich jak czas pracy personelu medycznego) są osiągnięte przy niegorszej (*non-inferior*) skuteczności i bezpieczeństwie.

Do punktów końcowych, które powinny podlegać ocenie w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Tecentriq SC zaliczono zatem:

- wyniki „istotne klinicznie”, tj. odnoszące się do śmiertelności i przebiegu choroby, jakości życia pacjentek i bezpieczeństwa terapii i/lub zastępcze punkty końcowe skuteczności o wykazanym związku z wynikami istotnymi klinicznie – zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT;
- oraz, z uwagi na specyfikę rozpatrywanego problemu decyzyjnego, także ocenę parametrów farmakokinetycznych (ekspozycja na atezolizumab) oraz dodatkowych, pozaklinicznych korzyści związanych ze zmianą postaci leku i drogi podania.

Korzyści kliniczne

W odniesieniu do skuteczności odrębnie zdefiniowano punkty końcowe oceniane w leczeniu adjuwantowym, prowadzonym u chorych na wczesnego raka płuca oraz punkty końcowe oceniane w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka płuca oraz w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.

Niezalenie od histologii 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 OS to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w niektórych populacjach chorych np. we wczesnym stadium nowotworu i/lub z dobrymi prognozami, gdzie oczekiwane jest długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród punktów końcowych ocenianych dla leków przeciwnowotworowych analizuje się również 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*) (EMA 2020). 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 jedną z podgrup chorych objętych leczeniem atezolizumabem stanowią chorzy na NDRP leczeni adjuwantowo, które to leczenie 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).

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

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego

perspektywę i postrzeganie choroby. W ocenie jakości życia pacjentów można uwzględnić ogólne kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w ocenie pacjentów onkologicznych np. EORTC IL57 (opis kwestionariusza przedstawiono w załączniku 10.6.1).

Korzyści pozakliniczne, związane ze zmianą postaci / drogi podania terapii

Oczekiwanymi korzyściami z udostępnienia nowej postaci skojarzonej terapii atezolizumabem, podobnie jak zostało to wykazane w przypadku innych, wcześniej dopuszczonych do obrotu formułacji przeciwciał monoklonalnych do podawania w stałej dawce drogą podskórną – trastuzumabu SC i rytuksymabu SC (*Abad-Sazatornil 2021, Altini 2020, Ciruelos 2020, Ferreira 2019, Pivot 2017, Ponzetti 2016, Pivot 2013*) są:

- z perspektywy pacjentów: krótszy czas spędzony w gabinecie zabiegowym i zmniejszenie dyskomfortu związanego z podaniem;
- z perspektywy personelu medycznego: krótszy czas spędzony na przygotowaniu i podawaniu terapii oraz większa łatwość/wygoda podawania leków.

Z uwagi na brak rekomendacji/standardów dotyczących metod oceny tego typu pozaklinicznych punktów końcowych przyjęto, że w analizie klinicznej będą raportowane wszystkie korzyści pozakliniczne ocenione w dostępnych badaniach klinicznych. Opis zastosowanych w ocenie kwestionariuszy przedstawiono w załącznikach 10.6.2 i 10.6.3.

Ocena bezpieczeństwa

W ocenie bezpieczeństwa ocenianej terapii, mając na uwadze klasę leków i rodzaj modyfikacji terapii (nowa droga podania przeciwciał monoklonalnych), poza oceną punktów końcowych w postaci zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich, poważnych i najczęściej występujących), należy także uwzględnić ocenę immunogenności.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w populacji dorosłych chorych na raka płuca, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, udostępnianego zgodnie z obowiązującymi już warunkami refundacji określonymi dla produktu leczniczego Tecentriq® podawanego w postaci infuzji dożylniej. 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 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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 37. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia ECOG 0-1 Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji (cecha R0) guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia, o wysokim ryzyku wznowy (z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2), i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w 	<ul style="list-style-type: none"> populacje inne niż określone dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 poszukując wyników w populacji docelowej obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
	<p>genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), w leczeniu kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), we wszystkich typach NDRP, po wykluczeniu mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub • Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiających prze- 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
	<p>prorowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych.</p>	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP] 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab roztwór do infuzji dożylnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP] 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); o przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [leczenie adjuwantowe NDRP]; o przeżycie wolne od progresji (PFS); o odpowiedź kliniczna; o jakość życia; • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia niepożądane; o immunogenność; • ocena drogi podania: <ul style="list-style-type: none"> o korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentów (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); o korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach) 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)
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 i obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>) • opisy przypadków; • analizy ekonomiczne; • badania nieopublikowane w pełnym tekście; • opracowania wtórne

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® 1875 mg roztwór do wstrzykiwań 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-żyteczności 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 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). 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 „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 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® 1 875 mg roztwór do wstrzykiwań w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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 raka płuca w zdefiniowanych programem lekowym populacjach. 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 zależeć 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, monitoro-

wania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

10 Załączniki

10.1 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 38. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Care Ontario (CCO) (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2023, ASCO 2024a)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka- pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; • Umiarkowana- umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; • Niska- ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; • Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynnikiem decydującym o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
<i>European Society of Medical Oncology (ESMO), (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021, ESMO 2021a, ESMO 2023a)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności • II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja • B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>National Cancer Institute (NCI 2023)</i>	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) podwójnie zamaskowane lub niezamaskowane • A – badanie RCT z punktem końcowym dot. całkowitej śmiertelności lub czasu przeżycia od określonego punktu czasowego • B – badanie RCT z punktem końcowym dot. przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2023, NCCN 2.2024)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Siła i jakość zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji • 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2024)</i>	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Nie przedstawiono informacji o stosowanej klasyfikacji.
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTOK 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	<p>Jakość dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 2. <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej • B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej • C – Wskazania określane indywidualnie

10.2 Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tecentriq® w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji z dnia 22.02.2024 r. (*ChPL Tecentriq® 2024*).

Tabela 39. Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab).

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001 EU/1/17/1220/002
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22.02.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01XC32
	Dostępne preparaty	Tecentriq®, 840 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana) Tecentriq®, 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, podanie dożylnie, fiolka (szklana)
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku 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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

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, dwukompartmencyjnym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylną w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach wielokrotnego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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.

Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5%.

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

Wskazanie

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

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

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym,

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych. Pacjenci otrzymujący obecnie atezolizumab w postaci dożylnnej mogą go zmienić na produkt leczniczy Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rozsiałym rakiem urotelialnym (UC), potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)*Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii*

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

Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym

Dawkowanie i sposób podawania

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie **lub** 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

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

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wlewie dożylnym, stosowanego w leczeniu NDRP lub DRP:

Wskazanie	Zalecane dawkowanie i schemat	Czas trwania leczenia
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq		
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
Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z be-wacyzumabem, paklitakselem i karbo-platyną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli):	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

	<ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie. <p>Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab co 3 tygodnie. 	
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną	<p>Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie <p>Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.</p> <p>Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli):</p> <p>Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>	<p>Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.</p> <p>Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.</p>
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	<p>Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie <p>Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.</p> <p>Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle):</p> <p>Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>	<p>Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.</p> <p>Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.</p>

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®.

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
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®
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 × górna granica normy [GGN] <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 1,5 do 3 × GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4 AlAT lub AspAT > 5 × GGN <i>lub</i> stężenie bilirubiny we krwi > 3 × GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN <i>lub</i> jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10x GGN <i>lub</i> . Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od 3 x do ≤5 x GGN przed rozpoczęciem	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
	leczenia i wzrośnie do wartości od >8 x do ≤10 x GGN Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości > 10 × GGN <i>lub</i> stężenie	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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
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 miastyczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz porażenie nerwu twarzewego	Porażenie nerwu twarzewego Stopnia 1 lub 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq® Leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeśli pomimo wstrzymania podawania produktu leczniczego Tecentriq® objawy nie ustąpią całkowicie, trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
	Zespół miastyczny /myasthenia gravis, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu we wszystkich stopniach lub porażenie nerwu twarzewego Stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie rdzenia kręgowego	Stopień 2, 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®. Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

Zapalenie mięśnia sercowego	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®
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq®
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Choroby osierdzia	Zapalenie osierdzia stopnia 1	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq® ²
	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq®
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Podejrzanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej ¹	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)
Inne działania niepożądane		
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

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;

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

2 – Należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną w celu ustalenia etiologii i odpowiedniego postępowania.

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.

Zaburzenia 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.

Przeciwwskazania

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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.

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. Lecze-

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

nie 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 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się >3 x 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 dożylną 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 (zagrożące życiu; wskazana pilna interwencja). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważną dawką 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 równoważną dawką 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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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.

W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiegokolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem.

Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

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

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu wystąpiły przypadki zapalenia mięśnia sercowego, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego może być również objawem klinicznym zapalenia mięśni i powinno być odpowiednio leczone. Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥ 2 , leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć.

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 niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W razie 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 mc./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 razie reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć i podać kortykosteroidy.

Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy definitywnie zakończyć.

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.

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

Choroby osierdza o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdza, w tym zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdza.

W razie podejrzenia zapalenia osierdza stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzewając choroby osierdza stopnia ≥ 2 , należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg m.c./dobę prednizolonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdza stopnia ≥ 2 , leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

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

Reakcje związane z wlewem

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

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

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

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

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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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

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

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byłiby 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 obarczeni 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 rozlanego 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

Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab)

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.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Produkt leczniczy Tecentriq® w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest obecnie objęty finansowaniem ze środków publicznych we wskazaniach (MZ 11/12/2023).

Tabela 40. Obecny sposób finansowania komparatora (MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	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	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	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 sporządzenia roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	1183.0, Atezolizumab	11435,42	12350,25	13091,27	13091,27	B.6.	bezpłatny	0

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

B.6. – „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	4207,14	B.6.	bezpłatny	0
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	6310,71	B.6.	bezpłatny	0
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	6310,71	B.6.	bezpłatny	0
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	1190.0, Alectinib	21135,76	22826,62	24196,22	24196,22	B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	1183.0, Atezolizumab	11435,42	12350,25	13091,27	13091,27	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	07038319119956	1209.0, Brygatynib	16266,00	17567,28	18621,32	18621,32	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	1209.0, Brygatynib	2711,00	2927,88	3103,55	3103,55	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	1209.0, Brygatynib	8133,00	8783,64	9310,66	9310,66	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg)	07038319119987	1209.0, Brygatynib	16266,00	17567,28	18621,32	16293,65	B.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		+ 21 tabl. 180 mg)									
<i>Cemiplimabum</i>	Libtayo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	1231.0, Cemiplimab	17170,00	18543,60	19656,22	19656,22	<1>B.6.; <2>B.88.; <3>B.125.	bezpłatny	0
<i>Ceritinibum</i>	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	05909991220075	1197.0, Cerytynib	19527,37	21089,56	22354,93	22354,93	B.6.	bezpłatny	0
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	1151.0, Kryzotynib	12907,80	13940,42	14776,85	14776,85	B.6.	bezpłatny	0
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	1151.0, Kryzotynib	16134,75	17425,53	18471,07	18471,06	B.6.	bezpłatny	0
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	1218.0, Durwalumab	9100,00	9828,00	10417,68	10417,68	B.6.	bezpłatny	0
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	1218.0, Durwalumab	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	B.6.	bezpłatny	0
<i>Entrectinibum</i>	Rozlytrek, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	1270.0, Entrekty-nib	4439,74	4794,92	5082,61	5082,61	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0
<i>Entrectinibum</i>	Rozlytrek, kaps. twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	1270.0, Entrekty-nib	26638,42	28769,49	30495,67	30495,66	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0
<i>Ipilimumabum</i>	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	12613,80	13622,90	14440,28	14162,90	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
<i>Ipilimumabum</i>	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	1124.0, Ipilimumab	50455,19	54491,61	56651,61	56651,61	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	1225.0, Lorlatynib	18525,67	20007,72	21208,19	21208,19	B.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	1225.0, Lorlatynib	13894,25	15005,79	15906,14	15906,14	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	120 szt.	05909991203894	1178.0, Nintedanib - 2	9021,41	9743,12	10327,71	10327,71	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	60 szt.	05909991203887	1178.0, Nintedanib - 2	5733,33	6192,00	6563,52	5163,85	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 150 mg	60 szt.	05909991203900	1178.0, Nintedanib - 2	8600,00	9288,00	9845,28	7745,78	B.6.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,17	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	13165,20	B.6.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.6.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM.; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sotorasibum	Lumykras, tabl. powł., 120 mg	240 szt.	08715131024895	1282.0, Sotorasib	49368,00	53317,44	55477,44	55477,44	B.6.	bezpłatny	0

Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	97,00	104,76	111,05	111,05	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	11,80	12,74	13,51	13,51	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	122,00	131,76	139,67	139,67	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	C.6.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	5,80	6,26	6,80	6,80	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	29,00	31,32	33,20	33,20	C.11.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,75	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,38	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,38	C.19.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.19.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,85	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,69	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,20	6,70	7,24	7,24	C.20.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	28,00	30,24	32,05	32,05	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,61	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0

TECENTRIQ® (atezolizumab)

we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu chorych na raka płuca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,89	C.28.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	22,90	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	286,20	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	57,24	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	21,52	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4117,56	4446,96	4713,78	4713,78	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2478,35	2676,62	2837,21	2514,16	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
<i>Lanreotidum</i>	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3294,24	3557,78	3771,24	3771,24	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	1026.0, analogi somatostatyny	519,22	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1026.0, analogi somatostatyny	1038,45	1121,53	1188,82	1188,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Octreotidum</i>	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1026.0, analogi somatostatyny	1557,67	1682,28	1783,22	1783,20	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	40,00	43,20	45,79	29,72	C.45.a.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	30,00	32,40	34,34	14,86	C.45.a.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	519,22	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	1038,45	1121,53	1188,82	1188,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Octreotidum</i>	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	1557,67	1682,28	1783,22	1783,20	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
<i>Pemetreksedum</i>	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	1034.0, Pemetreksed	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Pemetreksedum</i>	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	1034.0, Pemetreksed	595,00	642,60	681,16	681,16	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetreksedum</i>	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05055565768969	1034.0, Pemetreksed	599,00	646,92	685,74	685,74	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetreksedum</i>	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05055565768952	1034.0, Pemetreksed	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetreksedum</i>	Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05055565768976	1034.0, Pemetreksed	1199,00	1294,92	1372,62	1372,62	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991444174	1034.0, Pemetreksed	599,95	647,95	686,83	686,83	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991444167	1034.0, Pemetreksed	119,99	129,59	137,37	137,37	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05909991444181	1034.0, Pemetreksed	1199,90	1295,89	1373,64	1373,64	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07613421047023	1034.0, Pemetreksed	599,00	646,92	685,74	685,74	C.49.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	07613421047016	1034.0, Pemetreksed	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0
<i>Pemetrexedum</i>	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	07613421047030	1034.0, Pemetreksed	1199,00	1294,92	1372,62	1372,62	C.49.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,65	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	65,00	70,20	74,41	74,41	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,65	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	22,95	24,79	26,28	26,28	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	114,75	123,93	131,37	131,37	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	450,80	486,86	516,08	228,96	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2254,00	2434,32	2580,38	1144,80	C.63.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	156,81	169,35	179,52	133,26	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbium p.o.	235,21	254,03	269,27	199,89	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbium inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbium inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbium inj	150,00	162,00	171,72	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbium inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbium inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbium p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,60	188,57	199,89	199,89	C.63.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbium p.o.	465,60	502,85	533,02	533,02	C.63.	bezpłatny	0
<i>Gefitinibum</i>	Gefitinib Alvogen/Gefitinib Zentiva, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05350586001683	1087.0, Gefitinibum	800,00	864,00	915,84	915,84	C.80.	bezpłatny	0
<i>Gefitynibum</i>	Gefitinib Accord, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909991400781	1087.0, Gefitynibum	999,00	1078,92	1143,66	915,84	C.80.	bezpłatny	0
<i>Gefitynibum</i>	Gefitinib Sandoz, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	07613421021696	1087.0, Gefitynibum	1000,00	1080,00	1144,80	915,84	C.80.	bezpłatny	0
<i>Erlotinibum</i>	Erlotinib Zentiva, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991417680	1085.0, Erlotinib	650,00	702,00	744,12	744,12	C.81.	bezpłatny	0
<i>Erlotinibum</i>	Erlotinib Zentiva, tabl. powł., 150 mg	30 szt.	05909991417697	1085.0, Erlotinib	975,00	1053,00	1116,18	1116,18	C.81.	bezpłatny	0

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (MZ 11/12/2023).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		<p>10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>11) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>12) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>13) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>9) EKG;</p> <p>10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku aлектynibu albo brygatynibu.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p>		<p>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku lorlatynibu- niezależnie od linii leczenia- lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu; 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 		<p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pkt 1-8 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-8 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące. <p>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku; 4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 		<p>Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 8) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; 	<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: <ul style="list-style-type: none"> a) IIA i IIB oraz IIIA, 	<p>w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p>
		<p>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) pT3pN2;</p> <p>3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;</p> <p>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;</p> <p>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod-WHO lub ECOG;</p>		<p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p> <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie; 16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia); 17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; 		<ul style="list-style-type: none"> 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo cerytynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji), – entrektytib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 2) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 		

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

- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo cerytynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynybu określonych w ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem:

- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS); 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią; 3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>gruczolowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</p> <p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nivolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca;
- 2) wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego); 9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 		

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

- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
 - a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,
 - b) raka wielkomórkowego,
- 2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		

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

- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sorasibu określonych w aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

1.10. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);
- 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

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

- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

1.11. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa; 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>1.12. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego; 2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nivolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. 		

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego

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

sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.

2. Określenie czasu leczenia w programie

2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, entrektynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.

- 1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwsze lub ko-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lejnjej linii leczenia (kryzotynib, entrektyrib, alektyrib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p>		
<p>2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację. 3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobno-komórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p>		
<p>2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab)</p>		
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.</p>		
<p>1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) 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 ChPL;</p> <p>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu drobno-komórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</p> <p>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) w leczeniu konsolidującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia – co 3 miesiące, <p>b) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia, – w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; <p>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.</p> <p>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p>		

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii oraz chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego; 4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji.		

10.5 Wnioskowany program lekowy

Treść i założenia wnioskowanego programu lekowego są tożsame z aktualnie obowiązującym programem lekowym „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023), przedstawionym w rozdziale powyżej.

10.6 Opis kwestionariuszy

Zamieszczone poniżej opisy kwestionariuszy opracowano na podstawie protokołu badania *IMscin001*.

10.6.1 Kwestionariusz EORTC IL57

Kwestionariusz EORTC IL57 składa się z 10 pozycji i obejmuje 3 skale: funkcjonowanie fizyczne (PF, z ang. *physical functioning*), funkcjonowanie w roli społecznej (RF, z ang. *role functioning*) i globalny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL, z ang. *global health status*) oraz 1 pozycję z biblioteki elementów EORTC. Skala PF składa się z 5 pozycji oceniających stopień, w jakim uczestnicy mają trudności z wykonywaniem forsownych czynności; chodzenie na długie spacery; chodzenie na krótkie spacery; konieczność pozostawania w łóżku lub na krześle; potrzeba pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, kąpieli/korzystaniu z toalety. Skala RF składa się z 2 pozycji oceniających stopień, w jakim uczestnicy byli ograniczeni w wykonywaniu pracy i spędzaniu wolnego czasu w poprzednim tygodniu. Skala GHS/QoL składa się z 2 pozycji oceniających ogólny stan zdrowia i jakość życia uczestników w poprzednim tygodniu. Odpowiedzi na pytania udzielane są na 4-punktowej skali Likerta (gdzie 1 = „Wcale” do 4 = „Bardzo dużo”) w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach oraz na 7-punktowej skali (gdzie 1 = „Bardzo słabo” do 7 = „ Doskonała”) dla GHS/QoL. Dla każdej skali średnia pozycji jest przekształcana liniowo w celu uzyskania wyników od 0 do 100, gdzie 100 = najlepszy możliwy wynik. Wyższy wynik = lepszy wynik.

10.6.2 Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (CTQS)

CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*) to zatwierdzony, 16-elementowy kwestionariusz mierzący trzy domeny związane z satysfakcją pacjentów z terapii przeciwnowotworowej: oczekiwania wobec terapii, odczucia dotyczące skutków ubocznych oraz satysfakcję z terapii. W badaniu tym wykorzystano zmodyfikowaną skalę SWT, która składa się z siedmiu pozycji ocenianych w 5-punktowej skali, gdzie 1 oznacza najgorszą odpowiedź, a 5 najlepszą odpowiedź, z wyjątkiem jednej pozycji z odwrotną punktacją (patrz Załącznik 12). Wypełnienie skali SWT zajmuje około 5 minut.

10.6.3 Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia

Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia (HCP, z ang. *health-care professional*) składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, łatwość podawania i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC, a także przyczyny zadowolenia lub niezadowolenia zgłaszane przez HCP. Kwestionariusz

perspektywy HCP SC vs IV składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, potencjalną oszczędność czasu i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC i atezolizumabu IV, a także powody zadowolenia zgłaszane przez HCP.

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2023</i>).....	20
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2023</i>).	21
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>PTOK 2022</i>).	22
Tabela 4. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2019, Jassem 2023</i>).....	24
Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2023</i>).	27
Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2023</i>).....	33
Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2023</i>).....	34
Tabela 8. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2020 (Sung 2021)</i>	37
Tabela 9. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>IARC 2020</i>).	37
Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 (<i>KRN 2024</i>).	38
Tabela 11. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2021 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2024</i>).	39

Tabela 12. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (<i>PKPO 2021</i>).	39
Tabela 13. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (<i>Śliwczyński 2019</i>).	41
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ JGP 2023</i>).	42
Tabela 15. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2021 (<i>NFZ JGP 2023</i>).	42
Tabela 16. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (<i>Łazarski 2019</i>).	43
Tabela 17. Obciążenie chorobowe stanowane przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (<i>GBD 2019</i>).	43
Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (<i>ZUS 2024</i>).	43
Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (<i>ZUS 2024</i>).	44
Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (<i>ZUS 2024</i>).	45
Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (<i>ZUS 2024</i>).	46
Tabela 22. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dot. postępowania w I linii leczenia ES-SCLC. .	51
Tabela 23. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.	62
Tabela 24. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się mutacji kierujących, zależnie od poziomu ekspresji PD-L1.	69
Tabela 25. Terapie rekomendowane w II linii leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się zmian molekularnych.	78
Tabela 26. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „ <i>Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)</i> ” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).	83
Tabela 27. [REDAKOWANE]	97
Tabela 28. [REDAKOWANE]	98
Tabela 29. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® SC (atezolizumab)	100
Tabela 30. Rekomendacje AOTMiT dotyczące atezolizumabu w leczeniu raka płuca.	118
Tabela 31. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu DRP.	125
Tabela 32. Zasady refundacji leku Tecentriq® w leczeniu DRP wg rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2022a</i>).	126
Tabela 33. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym NDRP.	129
Tabela 34. Zasady refundacji leku Tecentriq® w leczeniu adjuwantowym NDRP wg rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2022</i>).	130

Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w I linii leczenia NDRP.....	132
Tabela 36. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w II linii leczenia NDRP.....	135
Tabela 37. Kryteria PICOS.....	143
Tabela 38. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	149
Tabela 39. Opis komparatora – Tecentriq® IV (atezolizumab).....	151
Tabela 40. Obecny sposób finansowania komparatora (MZ 11/12/2023).....	168
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).....	170
Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. do Obwieszczenia MZ 11/12/2023).....	173
Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (MZ 11/12/2023).....	188

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).....	26
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).	29
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).	30
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).	31
Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (PTOK 2022).....	54

Piśmiennictwo

- Abad-Sazatornil 2021** Abad-Sazatornil MR, Arenaza A, Bayo J, García Mata J, Guinea De Castro JM, León J, Letellez J, Reguero V, Martínez Chamorro C, Salar A. Impact of the subcutaneous formulations of trastuzumab and rituximab on efficiency and resource optimization in Spanish hospitals: H-Excelencia study. *BMC Health Serv Res.* 2021 Apr 8;21(1):320.
- Altini 2020** Altini M, Gentili N, Balzi W, Musuraca G, Maltoni R, Masini C, Galardi F, Bertoni L, Massa I. The challenge of sustainability in healthcare systems: economic and organizational impact of subcutaneous formulations for rituximab and trastuzumab in onco-hematology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 May 13:1-7.
- Anderson 2019** Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol.* 2019 Oct;15(28):3267-3281.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Alecensa 2018** Analiza wpływu na budżet. ALEKTYNIB (ALECENSA®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków, wrzesień 2018. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- AOTMiT Gavreto 2022** Opracowanie analityczne – 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 Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2022/Gavreto_10_2022_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.
- ASCO 2021** Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-1384. doi: 10.1200/JCO.21.02528. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34936470. Dostępne online pod adresem: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.02528> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- ASCO 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.

- ASCO 2023** Singh N, Daly ME, Ismaila N; Management of Stage III NSCLC Guideline Expert Panel. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 20;41(27):4430-4432.
- ASCO 2024** Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, Masters G, Schenk EL, Schneider BJ, Sequist L, Singh N, Bazhenova L, Blanchard E, Freeman-Daily J, Furuya N, Halmos B, Azar IH, Kuruvilla S, Mullane M, Naidoo J, Reuss JE, Spigel DR, Owen DH, Patel JD. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 28;JCO2302744. doi: 10.1200/JCO.23.02744. Epub ahead of print.
- ASCO 2024a** Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, Masters G, Schenk EL, Schneider BJ, Sequist L, Singh N, Bazhenova L, Blanchard E, Freeman-Daily J, Furuya N, Halmos B, Azar IH, Kuruvilla S, Mullane M, Naidoo J, Reuss JE, Spigel DR, Owen DH, Patel JD. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 28;JCO2302746. doi: 10.1200/JCO.23.02746. Epub ahead of print.
- ASCO-CCO 2017** Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, Lin SH, Pass HI, Seth R, Shepherd FA, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Weyant M. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2960-2974.
- 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: 08.03.2024 r.
- ASCO-CCO 2023** Khurshid H, Ismaila N, Bian J, Dabney R, Das M, Ellis P, Feldman J, Hann C, Kulkarni S, Laskin J, Manochakian R, Mishra DR, Preeshagul I, Reddy P, Saxena A, Weinberg F, Kalemkerian GP. Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. *J Clin Oncol.* 2023 Dec 10;41(35):5448-5472.
- 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: 08.03.2024 r.
- AWMSG 2017** AWMSG. Atezolizumab (Tecentriq®). Reference number: 2863. Date of issue: 02/08/2017. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq4/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- AWMSG 2019** AWMSG. Atezolizumab (Tecentriq®). Reference number: 3319. Date of issue: 01/08/2019. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- AWMSG 2021** AWMSG. Atezolizumab (Tecentriq®). Reference number: 4215. Date of issue: 22/04/2021. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/atezolizumab-tecentriq6/>

Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.

- 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: 08.03.2024 r.
- BIA Tecentriq DRP 2019** Aestimo s.c. TECENTRIQ® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobno-komórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Kraków, 2019
- BIA Tecentriq NDRP 2018** Aestimo s.c. TECENTRIQ® (atezolizumab) w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przebytej chemioterapii. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Kraków, 2018
- BIA Tecentriq NDRP 2021** Aestimo s.c. TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Kraków, 2021
- BIA Tecentriq NDRP 2022** Aestimo s.c. 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 wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Kraków, 2022
- Bittner 2018** Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425-440.
- Buja 2021** Buja, A., Rivera, M., De Polo, A., Brino, E.d., Marchetti, M., Scioni, M., Pasello, G., Bortolami, A., Rebba, V., Schiavon, M., Calabrese, F., Mandoliti, G., Baldo, V. and Conte, P. (2021), Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thorac Cancer*, 12: 13-20. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13616>
- CADTH 2019/2020** CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. CADTH Tecentriq for Small Cell Lung Cancer. Project Number: pCODR 10156.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/tecentriq-small-cell-lung-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.
- CADTH 2022a** CADTH. Atezolizumab Project Number: PC0277-000. Last Updated : December 12, 2022.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/atezolizumab-0>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- ChPL Tecentriq® 2024** Charakterstyka Produktu Leczniczego z dnia 22.02.2024 - EMEA/H/C/PSUSA/00010644/202305.
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Ciruelos 2020** Ciruelos EM, Montaño A, Rodríguez CA, González-Flores E, Lluch A, Garrigós L, Quiroga V, Antón A, Malón D, Chacón JI, Velasco M, Gonzalez-Cortijo L, Jolis L, Echarri MJ, Muñoz M, Pascual T, Amigo Y, Casas M, Carrasco E, Casas A. Phase III study to evaluate patient's preference of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: Results from the ChangHER study (GEICAM/2012-07). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020 Jul;29(4):e13253.

- De Lima 2005** De Lima MJG, Khouri IF, Glisson BS. Small-Cell Lung Cancer. April 2, 2005. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancernetwork.com/articles/small-cell-lung-cancer> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- De Cock 2016a** De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, Ngho C, Waterboer T. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157957.
- De Cock 2016b** De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, Ngho C, Waterboer T. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0157957.
- Dent 2019** Dent S, Ammendolea C, Christofides A, Edwards S, Incekol D, Pourmirza B, Kfoury S, Poirier B. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. Curr Oncol. 2019 Feb;26(1):e70-e80.
- 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.
- El-Turk 2021** El-Turk N, Chou MSH, Ting NCH, Girgis A, Vinod SK, Bray V, Dobler CC. Treatment burden experienced by patients with lung cancer. PLoS One. 2021 Jan 22;16(1):e0245492.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- EMA 2020** Wytuczne 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-anti-cancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Enstone 2018** Enstone A, Greaney M, Povsic M, Wyn R, Penrod JR, Yuan Y. The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. Pharmacoecoon Open. 2018;2(2):125-139.
- ESMO 2017** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
- 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: 08.03.2024 r.
- ESMO 2021** Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, Lantuejoul S, Peters S, Reguart N, Rudin CM, De Ruysscher D, Van Schil PE, Vansteenkiste J, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):839-853.
- ESMO 2021a** 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: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.

ESMO 2023 Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2023 Jan 3:S0923-7534(22)04785-8. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub ahead of print. PMID: 36669645.
Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.

ESMO 2023a Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Jan
Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.

FDA 2022 US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Statistical approaches to establishing bioequivalence guidance for industry. December 2022, Biopharmaceutics, Revision 1.
Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/media/163638/download>

Felip 2021 Felip E, Burotto M, Zvirbulė Z, Herraéz-Baranda LA, Chanu P, Kshirsagar S, Maiya V, Chan P, Pozzi E, Marchand M, Monchalín M, Tanaka K, Tosti N, Wang B, Restuccia E. Results of a Dose-Finding Phase 1b Study of Subcutaneous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Oct;10(10):1142-1155. doi: 10.1002/cpdd.936. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788415; PMCID: PMC8518371.

Ferreira 2019 Rodrigues Ferreira A, Farias Azevedo E. Administration of Subcutaneous Monoclonal Antibodies in Patients With Cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2019 Jan 13;46(1):E38-E47.

G-BA 2023 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: 08.03.2024 r.

GBD 2019 Opracowanie na podstawie danych z badania GBD 2019.
Dostępne online pod adresem: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>

- Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- GLOBOCAN 2020** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Globocan 2020. Cancer Fact Sheets: All Cancer. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2018** HAS. Avis 30 mai 2018. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf.
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2020** HAS Commission de la Transparence. Avis 20 Mars 2020. Atezolizumab. Tecentriq® 840 mg, solution à diluer pour perfusion. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_Avis-Def_CT18206&18149.pdf.
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2020a** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 MARS 2020. Atezolizumab TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18206_TECENTRIQ_840_PIC_INS_Avis-Def_CT18206&18149.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2021** HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 13 OCTOBRE 2021. Atezolizumab TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion; TECENTRIQ 840 mg, solution à diluer pour perfusion. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_pic_ei_avisdef_ct19346.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2022** HAS. Décision n°2022.0445/DC/SEM du 24 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité TECENTRIQ. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3390612/fr/decision-n2022-0445/dc/sem-du-24-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-refus-de-la-demande-d-acces-precoce-de-la-specialite-tecentriq?xtmc=&xtr=17722
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- HAS 2023** HAS. TECENTRIQ (atezolizumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 20 janv. 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3406124/fr/tecentriq-atezolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnp
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- IARC 2020** Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statisitic=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: 08.03.2024 r.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- ICD-11 2023** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

- Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- IQWiG 2017** IQWiG. [A17-50] Atezolizumab (niektóre małe komórki rak płuca) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Erteilt am 29.09.2017 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a17-50.html>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- IQWiG 2020** IQWiG. [A19-86] Atezolizumab (niektóre małe komórki rak płuca) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.01.2020.
Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-86.html>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- IQWiG 2021** IQWiG. Dossierbewertung. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-69. Version: 2.0. Stand: 10.09.2021.
Dostępne online pod adresem: https://www.IQWiG.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf
[A21-133] Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) - Addendum zum Auftrag A21-69. Letzte Aktualisierung 19.11.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-133.html>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.
- Jassem 2023** Jassem J, Wysocki WM, Mejza F. Rak płuca. W: Interna Szczeklika 2023. eMPendium
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.
Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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* 2007; 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.
- Lebeaux 2014** Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo JM, Almirante B, Beloin C. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2014 Feb;14(2):146-59.
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. *Medycyna Paliatywna* 2010; 1: 25-34.
- Melosky 2023** Melosky BL, Leighl NB, Dawe D, Blais N, Wheatley-Price PF, Chu QS, Juergens RA, Ellis PM, Sun A, Schellenberg D, Ionescu DN, Cheema PK. Canadian Consensus Recommendations on the Management of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol* 2023; 30(7):6289-6315
- Mitsuhashi 2018** Mitsuhashi A, Okuma Y, Zenke Y, Hosomi Y. Prognostic effects of osteoclast inhibitors in extensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases. *Mol Clin Oncol*. 2018 Nov;9(5):561-565.

- MZ**
11/12/2023 Obwieszczenie z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku.
- MZ**
24/10/2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN**
2.2024 NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer. Version 2.2024 — November 21, 2023
- NCCN**
2.2024a NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2024 — February 9, 2024
- NCI 2024** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version (updated 16/02/2024). Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NCI 2024a** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version (updated 03/01/2024). Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_124
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NCPE 2018** National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Atezolizumab (Tecentriq®). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) in combination with carboplatin and etoposide for 1L ES-SCLC. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-in-combination-with-carboplatin-and-etoposide-for-1l-es-sclc/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. Atezolizumab (Tecentriq®) for 1L NSCLC. HTA ID: 21012. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-hta-id-21012/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NCPE 2023** 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: 08.03.2024 r.
- NFZ JGP**
2023 Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA520>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NICE 2020** NICE. Single Technology Appraisal. Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID1678]. Committee Papers. Spetember 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/evidence/committee-papers-pdf-9135715213> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.

- NICE 2021a** NICE. Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA705]. Published: 02 June 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- 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: 08.03.2024 r.
- NICE 2024** NICE Great Britain. Lung cancer: diagnosis and management. Last updated 08.03.2024 Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- NIO PIB 2021** Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Raport 2021 Wpływ pandemii Covid-19 na system opieki onkologicznej Dostępne online pod adresem: https://medtechpolska.org/wp-content/uploads/2021/08/2021_07_14_NIO_Raport-Wplyw-pandemii-COVID-19-na-system-opieki-onkologicznej.pdf Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- PBAC 2017** PBAC. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, 1200 mg / 20 mL injection, 1 x 20 mL vial, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/atezolizumab-psd-november-2017.pdf> Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- PBAC 2019** PBAC. Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/atezolizumab-psd-july-2019.pdf> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PBAC 2019a** PBAC. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB Solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/atezolizumab-psd-november-2019.pdf> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r. r.
- PBAC 2019b** PBAC. Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for IV infusion 1200mg in 20mL, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/atezolizumab-es-sclc-psd-november-2019.pdf> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r. r.
- PBAC 2020** PBAC. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/atezolizumab-sclc-psd-march-2020.pdf> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r. r.
- PBAC 2022** PBAC. Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting 1 6.01 ATEZOLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Solution concentrate for I.V. infusion 1,200 mg in 20 mL, Tecentriq®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/atezolizumab-psd-july-2022.pdf> Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r. r.

- Pivot 2013** Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013;14(10):962–70.
- Pivot 2014** Pivot X, Gligorov J, Müller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L; PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1979-1987.
- Pivot 2017** Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, Moreau L, Extra JM, Lortholary A, Rivera P, Spaeth D, Attar-Rabia H, Benkanoun C, Dima-Martinez L, Esposito N, Gligorov J. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:230-236.
- 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: 08.03.2024 r.
- Ponzetti 2016** Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016 May 23;8:227-33.
- PTAC 2023** PTAC. Pharmac consulting on two new medicines for lung cancer. Dostępne online pod adresem: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/2022-12-16-pharmac-consulting-on-two-new-medicines-for-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PTAC 2023a** PTAC. Atezolizumab (Tecentriq). Funding requested for: Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), PD-L1 positive, Adjuvant treatment. Last information: Sep 2023. Dostępne online pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000BaPb0/p001908>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PTAC 2023b** PTAC. Atezolizumab (Tecentriq). Funding requested for: Non-small cell lung cancer, locally advanced or metastatic, high (>50%) PD-L1 expression, 1st line monotherapy. Last information: Mar 2023. Dostępne online pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P000009rmyy/p001521>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PTAC 2023c** PTAC. Atezolizumab (with chemotherapy) (Tecentriq). Funding requested for: Extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), first-line. Last information: Dec 2023. Dostępne online pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000B08F7/p001649>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniowski M. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice*. 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Rajapakse 2021** Rajapakse P. An Update on Survivorship Issues in Lung Cancer Patients. *World J Oncol*. 2021 Jun;12(2-3):45-49.

- Rossi 2018** Rossi A, Tay R, Chiramel J, Prelaj A, Califano R. Current and future therapeutic approaches for the treatment of small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(5):473-486.
- Sher 2008** Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):355-67
- Shivakumar 2009** Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4858-64.
- SMC 2018** SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: 1336/18. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-for-nsclc-full-submission-133618/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- SMC 2020** SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: SMC2279. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2279/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- SMC 2021** SMC. Atezolizumab (Tecentriq®)-Full-SMC2379. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2379/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 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: 08.03.2024 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: 08.03.2024 r.
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Oct-Dec;41(4):335-341. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.010
- UR NFZ 24/2023/IV** Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r
- ZUS 2024** 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: 08.03.2024 r.
- Zwitter 2018** Zwitter M. Toxicity and quality of life in published clinical trials for advanced lung cancer. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3453-3459.

