



**DURWALUMAB (IMFINZI®) W SKOJARZENIU
Z TREMELIMUMABEM (IMJUDO®) I CHEMIOTERAPIĄ
OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY
W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU U DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA
W STADIUM ROZSIEWU, Z EKSPRESJĄ PD-L1 <50%**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty-marzec 2024 (aktualizacja: kwiecień 2024)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z.o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA PŁUCA	17
2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA	18
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA ..	19
2.5. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA	22
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA.....	25
2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PŁUCA.....	32
2.8. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA	34
2.9. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA	36
2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	42
2.11. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	57
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	57
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA DURWALUMABU I TREMELIMUMABU	58
3.2. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	60
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	64
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	64
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	68
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	70
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	70
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	75
7. BIBLIOGRAFIA	80
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	87
9. ANEKS	89
9.1. TABELE DODATKOWE	89
9.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	90
9.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	91
9.4. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	92
9.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE	99
9.6. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII.....	101
9.7. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	103
9.8. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE BADANIA POSEIDON.....	108
9.9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	110
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	137

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADC	ang. <i>Adenocarcinoma</i> ; Gruźlakorak
ALK	ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> ; Kinaza anaplastycznego chłoniaka
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	ang. <i>Area under curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą [stężenia leku w czasie]
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	Chemioterapia
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor gene</i> ; Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Gy	Grej; jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>Health-related Quality of Life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IHC	Immunohistochemia (badanie immunohistochemiczne)

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego podtypu
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
pc.	Powierzchnia ciała
PD-1	ang. <i>Programmed death receptor-1</i> ; Receptor zaprogramowanej śmierci-1
PD-L1	ang. <i>Programmed death receptor-1 ligand</i> ; Ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1
PET	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PET-TK	ang. <i>Positron emission tomography - computed tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QL-L13	ang. <i>Life Lung-specific Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny objawów lub problemów w zakresie funkcjonowania układu oddechowego
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, poznawczego, pełnienia ról społecznych.
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RR	ang. <i>Response rate</i> ; Odpowiedź na leczenie
RTG	Badanie rentgenograficzne
SCC	ang. <i>Squamous cell carcinoma</i> ; Rak płaskonabłonkowy
SD	ang. <i>Stable disease</i> ;

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Stabilna choroba (stabilizacja choroby)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
T790M	Mutacja w genie <i>EGFR</i> , warunkująca oporność na <i>EGFR</i> -TKI starszej generacji
TC	ang. <i>Tumor cells</i> ; Komórki guza
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TNM	ang. <i>Tumor, nodus, metastases</i> ; Klasyfikacja do oceny stopnia zaawansowania nowotworu z uwzględnieniem paramentów związanych z guzem, zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów
TK	Tomografia komputerowa
TKI	ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu¹, z ekspresją ligandu dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*; PD-L1) < 50%², przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*; ALK) [1].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) i Imjudo® (tremelimumab) w analizowanym wskazaniu, w ramach zaproponowanej modyfikacji Programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)” realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

SCHEMAT PICO

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- **(P) populację:** którą stanowią dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu¹, z ekspresją PD-L1 <50%², przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK*, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.6 [1];
- **(I) interwencję wnioskowaną:** stosowanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi® [2], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo® [3], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (podwójna immunochemioterapia);
- **(C) komparator:**
 - **główny** – podwójna immunochemioterapia - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle);
 - **dotatkowy** – pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab w skojarzeniu z:
 - pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
- **(O) punkty końcowe** związane ze: skutecznością kliniczną, jakością życia związaną ze zdrowiem oraz profilem bezpieczeństwa.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Niedrobnokomórkowy rak płuca – informacje ogólne

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyściełających drogi oddechowe [8], [10]. Podstawowymi typami histologicznymi raka płuca są: drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący około 15% nowotworów złośliwych płuca oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca.

¹ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

²tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W obrębie niedrobnokomórkowego raka płuca wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, niepłaskonabłonkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS; ang. *not otherwise specified*) [10], [11].

Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są związane z wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów. **W przybliżeniu około 70% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zostaje zdiagnozowanych w momencie, gdy nowotwór jest już w stadium zaawansowania niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej** [8], [27], [36].

W komórkach raka płuca obserwowane są zaburzenia molekularne - do najczęstszych zmian genetycznych obserwowanych w raku płuca o typie gruczołowym należą zaburzenia ekspresji genu *EGFR* oraz *KRAS*, w wyniku mutacji aktywujących [17]. W komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca może ponadto występować ekspresja PD-1, jak i jego ligandów (PD-L1), która ma istotne znaczenie w modelowaniu mikrośrodowiska komórek nowotworowych, a także może być związana z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego. Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju immunologicznego” jest niewielka, natomiast ulega ona gwałtownej stymulacji w trakcie stanu zapalnego pod wpływem cytokin prozapalnych [14], [15], [16].

Niedrobnokomórkowy rak płuca – epidemiologia i rokowanie

Rak płuca (C.34) należy do najgorzej rokujących nowotworów i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworu złośliwego w Polsce [20]. Rokowanie w przypadku raka płuca różni się w zależności od stadium klinicznego w chwili rozpoznania i stopniowo się pogarsza w miarę postępu choroby. **Rokowanie u pacjentów z rozsianym (IV stadium) niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest bardzo złe.** Całkowity wskaźnik przeżycia pięcioletniego w przypadku NDRP z przerzutami wynosi <1–10% i pozostaje znacznie niższy niż u pacjentów z wcześniejszymi stadiami choroby [22].

W przypadku pacjentów NDRP z mutacjami aktywującymi *EGFR* czy rearanżacjami *ALK* odkrycie i wdrożenie terapii ukierunkowanych (celowanych) poprawiło wskaźniki przeżycia chorych [9], [32].

Podobnie, ekspresja PD-L1, bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK* wiązała się ze złym rokowaniem, ale sytuację zmieniło wprowadzenie do leczenia immunoterapii. Stopień ekspresji PD-L1 jest biomarkerem odpowiedzi na immunoterapię w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP. U pacjentów z wysoką ekspresją, tj. PD-L1 >50%, korzyści ze stosowania immunoterapii w monoterapii są najwyższe. **Z kolei kombinacje inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego z chemioterapią wykazały ich synergistyczne działanie, w tym w subpopulacjach pacjentów z PD-L1 <50%** [33], [34].

W Polsce, rak płuca jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i kobiet. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2021 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 14,6% i 9,4% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet, a **surowy współczynnik zapadalności wynosił 67,17 na 100 000 mężczyzn i 41,99 na 100 000 kobiet** [37]. Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła 75 070 w 2021 roku (I półrocze) [41]. Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi około 85% spośród wszystkich podtypów raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55% [40].

U około 60-70% pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca [44], [52], [80]-[79], u których nie wykryto mutacji *EGFR* czy *ALK*, występuje ekspresja PD-L1 <50%.

Rak płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co wynika przede wszystkim z rozpoznawania w większości stadium zaawansowanego oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie. Ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych co roku przypadków, rak płuca stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne. **Nowotwór ten stanowi w Polsce większe obciążenie ekonomiczne (obliczone, jako suma kosztów bezpośrednich opieki zdrowotnej i kosztów pośrednich, takich jak utrata produktywności) niż rak piersi, jelita grubego i prostaty i powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością**

spośród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy [62], [19].

Niedrobnokomórkowy rak płuca - leczenie

W leczeniu I linii rozsialego raka płuca aktualnie dąży się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przy zachowaniu dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem i możliwej do opanowania toksyczności leczenia [9], [20]. Wybór metody leczenia systemowego zależy między innymi od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu oraz stanu sprawności pacjenta [9], [4], [20]. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w egzonach 18.–21. genu *EGFR*, rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

U chorych ze specyficznymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie [9]. W leczeniu I linii chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce obecnie dostępne i refundowane są:

- u pacjentów z mutacjami aktywującymi *EGFR* - inhibitory *EGFR*: afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib;
- u pacjentów z rearanżacjami *ALK* - inhibitory *ALK*: alektynib, brygatynib, loratynib i kryzotynib;
- u pacjentów z rearanżacjami *ROS1* - inhibitory *ROS1*: kryzotynib i entrektynib [9], [4].

W przypadku chorych bez ww. zaburzeń cytogenetycznych tj. z wykluczeniem obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane), alternatywą dla samej chemioterapii stała się:

- **immunoterapia stosowana w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$** - pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem;
- **immunoterapia stosowana w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku ekspresji PD-L1 <50%** – pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [9], [4], [20].

Pozostali pacjenci, niekwalifikujący się do zastosowania powyższych schematów leczenia ukierunkowanego tj. bez specyficznych mutacji, z przeciwwskazaniami do immunoterapii i/lub o niskim stanie sprawności (≥ 2) leczeni są samą chemioterapią [9], [23], [67].

Niedrobnokomórkowy rak płuca – niezaspokojone potrzeby pacjentów

Z uwagi na szczególnie niekorzystne rokowanie w przypadku chorych ze zdiagnozowanym, rozsialegim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, priorytetem powinno być skuteczne i jak najmniej toksyczne leczenie wydłużające przeżycie, przy zachowaniu dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem. Populacja pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) stanowi około 30% populacji z NDRP i w chwili obecnej ma dostęp (dzięki refundacji) do aż 3 schematów leczenia, podczas gdy większość populacji z NDRP (70% chorych) to pacjenci z niską ekspresją PD-L1 <50%, w przypadku których w leczeniu I linii refundowane są jedynie dwa schematy leczenia: terapia skojarzona niwolumabem+ipilimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz terapia pembrolizumabem+ chemioterapią opartą na pochodnych platyny (oba w przypadku braku mutacji *EGFR*, rearanżacji *ALK* i *ROS1*). Biorąc pod uwagę, że przy doborze opcji leczenia choroby uwzględnia się indywidualną charakterystykę pacjenta, w tym jego stan sprawności, choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych.**

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce u pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR, ALK i ROS1, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 [4].

Status ekspresji PD-L1	Strategia terapeutyczna	Refundowany schemat leczenia
≥50%	Immunoterapia w monoterapii	- pembrolizumab - atezolizumab - cemiplimab
<50%	Pojedyncza immunochemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia
	Podwójna immunochemioterapia	Niwolumab+ipilimumab+chemioterapia Docelowo: durwalumab+tremelimumab+chemioterapia

Dzięki umożliwieniu dostępu do szerszej gamy możliwych do zastosowania, lekarz może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie.

Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) **w skojarzeniu z tremelimumabem** (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) **i chemioterapią opartą na pochodnych platyny**, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK* [1].

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów (CTLA-4) i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego [2], [3]. Jednoczesne dodanie chemioterapii, która powoduje śmierć komórek nowotworowych i uwolnienie neoantygenów, może zwiększyć pobudzenie układu odpornościowego i na podstawie doświadczenia klinicznego, może być ważne dla wczesnej kontroli choroby [80], [84]. Taka strategia terapeutyczna nazywana jest w skrócie **podwójną immunochemioterapią**.

W randomizowanym, międzynarodowym badaniu III fazy o akronimie POSEIDON [80], [83] wykazano, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym przeżyciem całkowitym (OS);
- dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- dłuższym czasem do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była blisko dwukrotnie dłuższa w grupie badanej, stosującej wnioskowaną interwencję, w porównaniu z grupą kontrolną.

Co niezwykle istotne, zastosowanie durwalumabu+ tremelimumabu+standardowej chemioterapii względem samej chemioterapii, wiąże się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem. Stosowanie wnioskowanej interwencji prowadziło do istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również wiązało się z większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparc [82].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Komparatory dla interwencji wnioskowanej

Określono, że najbardziej odpowiednimi komparatorami (interwencjami alternatywnymi) do porównania z interwencją wnioskowaną, tj. terapią skojarzoną durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu³, z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK*, będą:

- **głównym** – podwójna immunochemioterapia - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle);
- **dotatkowym** – pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab w skojarzeniu z:
 - pemetreksesem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);

Rekomendacje finansowe dla interwencji wnioskowanej

Jak dotychczas (kwiecień 2024 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadziła ocenę stosowania tremelimumabu w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* lub mutacji w genie *ALK*, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w ramach kwalifikacji do listy technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, przy czym ostatecznie nie został on uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024, proponowanych do refundacji w ramach tego instrumentu [94].

Dotychczas, spośród światowych agencji oceny technologii medycznych, na zasadność stosowania i finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu I linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji *EGFR* i *ALK*, w tym w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50%, wskazały: francuska HAS [134] i niemiecka G-BA [138]-[139].

Zastosowanie wnioskowanej interwencji, tj. durwalumabu+ tremelimumabu+standardowej chemioterapii względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi w postaci wydłużenia PFS, OS oraz większej szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Efekty te są osiągalne z możliwą do opanowania toksycznością i akceptowanym profilem bezpieczeństwa oraz bez negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Otrzymane w badaniu POSEIDON wyniki posłużyły także do przeprowadzenia porównań pośrednich z objętymi finansowaniem alternatywami terapeutycznymi we wnioskowanej populacji, a w szczególności względem innej podwójnej immunochemioterapii, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (N+I+Ch).

[REDACTED]

Zatem wnioskowana farmakoterapia stanowi kolejną cenną opcję leczenia I linii pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji *EGFR* i *ALK*, z ekspresją PD-L1 <50%.

Za zasadnością refundacji rozpatrywanej interwencji przemawia fakt, że jest wymieniana jako jedna z zalecanych opcji do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez najnowsze międzynarodowe wytyczne: *European Society of Medical Oncology (ESMO) 2023* [23], *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024* [69] oraz *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023* [70].

³ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do zastosowania durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu⁴, z ekspresją ligandu dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*; PD-L1) <50%⁵, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase, ALK*) [1].

Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu.

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Imfinzi® - durwalumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, produkt leczniczy Imjudo® – tremelimumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej (durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny) i komparatorów w analizowanym wskazaniu;

⁴ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

⁵tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) dla ocenianej interwencji tj. terapii skojarzonej durwalumabem (produktem leczniczym Imfinzi®)+tremelimumabem (produktem leczniczym Imjudo®)+chemioterapią opartą na pochodnych platyny stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu, leczeni w ramach pierwszego rzutu, z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK* [1].

Wnioskowana interwencja jest zarejestrowana w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* lub mutacji w genie *ALK*, zatem populacja analizowana w niniejszym wniosku stanowi zawężenie względem wskazań rejestracyjnych dla produktów leczniczego Imfinzi® i Imjudo®, do subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50% [2], [3]. Jednocześnie, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego [1], wnioskowana interwencja miałaby być stosowana u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV (stadium uogólnienia czyli rozsiewu), co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem, a także u pacjentów w stadium III, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), co stanowi rozszerzenie zarejestrowanego wskazania [2], [3]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w obowiązującym programie lekowym B.6 [4] jest to standardowe, ujednolicone kryterium kwalifikacji dla wszystkich immunoterapii stosowanych w zaawansowanym NDRP, gdyż w praktyce klinicznej w Polsce pacjenci ze stadium zaawansowania III i brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, są leczeni jak chorzy w stadium IV. Należy zaznaczyć, że analogiczna sytuacja pod względem zarejestrowanego vs refundowanego wskazania w zakresie stopnia zaawansowania dotyczy również pozostałych immunochemioterapii refundowanych w Polsce, tj.:

- niwolumabu+ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią, który jest zarejestrowany tylko u pacjentów z przerzutowym NDRP (co odpowiada stadium IV) [5], [6];
- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, który jest zarejestrowany tylko u pacjentów z przerzutowym NDRP (co odpowiada stadium IV) [7].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® i Imjudo® w analizowanym wskazaniu, w ramach zaproponowanej modyfikacji

Programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)” realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny w ramach proponowanego Programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)” oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].

Kryteria włączenia
<p>Kryteria kwalifikacji 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 albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem:</p> <ul style="list-style-type: none">– 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,– rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,– rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,– rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny. <ol style="list-style-type: none">1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;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 albo durwalumabu i tremelimumabu 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 gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);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;6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);7) wiek powyżej 18 roku życia;8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie
<p>Inhibitor PD-L1 (durwalumab, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem)</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> <ol style="list-style-type: none">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;2) stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (pkt. 1.6) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):<ol style="list-style-type: none">a) w leczeniu konsolidującym:

Kryteria włączenia

- przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,
- w czasie leczenia – co 3 miesiące,
- b) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:**
 - **przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii,**
 - **w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);**
- c) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:
 - w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia,
 - w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia;
- 4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:
 - a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
- 5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).

Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST
 - 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),
 - 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),
 - 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;
- 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);
- 10) upłynięcie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji.

Schemat dawkowania leków w programie

1. Dawkowanie leków w programie

Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).

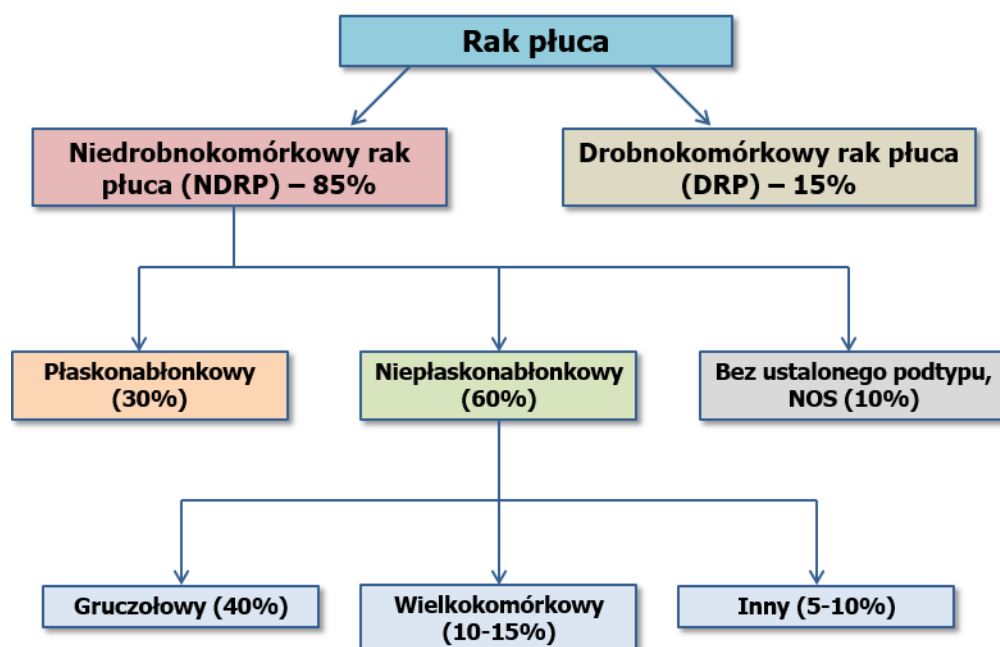
ALK – gen kinazy anaplastycznego chłoniaika; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; *EGFR* - fen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu; OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); *ROS1* - protoonkogenowa kinaza tyrozynowo-białkowa-1; TK - tomografia komputerowa; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających drogi oddechowe [8], [9], [10]. Wyróżnia się następujące podstawowe typy histologiczne raka płuca:

- drobnokomórkowy rak płuca (DRP; ang. *small-cell lung carcinoma*; SCLC), stanowiący około 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuca. DRP charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym, tj. szybkim wzrostem oraz wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów; zachorowalność wykazuje silny związek z paleniem tytoniu;

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung carcinoma*; NSCLC), stanowiący około 85% wszystkich nowotworów złośliwych płuca; w obrębie którego wyróżnia się:
 - raka płaskonabłonkowego, stanowiącego około 30% przypadków – nowotwór ten lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach; jego rozwój jest silnie związany z paleniem tytoniu i poprzedzony jest stanami przednowotworowymi, między innymi z dysplazją nabłonka oddechowego;
 - raka niepłaskonabłonkowego, stanowiącego około 60% przypadków, w obrębie którego wymienia się:
 - raka gruczołowego, który najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, w obwodowych częściach płuc; w mniejszym stopniu związany jest z paleniem tytoniu niż rak płaskonabłonkowy; stosunkowo często występuje u kobiet;
 - raka wielkokomórkowego, który lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, czasem w obwodowych częściach płuc; przebieg kliniczny jest podobny do gruczolaka,
 - inne raki;
 - raka płuca bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) (Rysunek 1) [10], [11].



Rysunek 1. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [11].

Szczegółową klasyfikację histopatologiczną NDRP według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 roku [11] zaprezentowano w Aneksie.

Dodatkowo wyróżnia się rzadkie nowotwory płuc, stanowiące mniej niż 5% przypadków, takie jak: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub wywodzące się z układu chłonnego [13].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) [12] klasyfikuje niedrobnokomórkowego raka płuca pod kodem ICD-10 C34, obejmującym nowotwory złośliwe oskrzela i płuca, uwzględniającym raka:

- C34.0 – oskrzela głównego,
- C34.1 – płatu górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego,
- C34.2 – płatu środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego,
- C34.3 – płatu dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego,
- C34.8 – przekraczające granice oskrzela i płuca,
- C34.9 – oskrzela lub płuca, nieokreślone.

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA PŁUCA

Rak płuca najprawdopodobniej rozwija się z komórki macierzystej posiadającej zdolność do wielokierunkowego różnicowania się w normalnych warunkach do komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II rzędu. Pod wpływem działania substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub transformacji nowotworowej [13].

Rak płuca a ekspresja PD-(L)1

Receptor programowanej śmierci (PD-1) jest immunoreceptorem należącym do rodziny receptorów CD28. Ulega indukowanej ekspresji na limfocytach T, oraz B, i pełni funkcję negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej. Ze względu na oddziaływanie ze swoimi ligandami: ligandem dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) oraz ligandem dla receptora programowanej śmierci 2 (PD-L2), wykazującymi ekspresję w wielu typach tkanek, PD-1 jest odpowiedzialny za podtrzymanie tolerancji obwodowej poprzez ograniczanie aktywacji, proliferacji i funkcji efektorowych limfocytów T. Zaburzenia funkcjonowania szlaku PD-L1/PD-1 prowadzą do rozwoju chorób autoimmunologicznych i są obserwowane na „wyczerpanych” limfocytach w przewlekłych infekcjach wirusowych. Ekspresja PD-1, jak i jego ligandów jest opisywana w wielu typach nowotworów, gdzie mają istotne znaczenie w modelowaniu ich mikrośrodowiska, a także może być związana z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego. Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju immunologicznego” jest niewielka, natomiast ulega ona gwałtownej stymulacji w trakcie stanu zapalnego pod wpływem cytokin

prozapalnych, głównie interferonu gamma (IFN-g). Bardzo wysoka ekspresja występuje na komórkach nowotworowych np. w niedrobnokomórkowym raku płuca [14], [15], [16].

Do najczęstszych zmian genetycznych obserwowanych w raku płuca o typie gruczołowym należą zaburzenia ekspresji genu *EGFR* oraz *KRAS* w wyniku mutacji aktywujących [17]. Omówienie poszczególnych zaburzeń molekularnych w raku płuca omówiono w Aneksie, w rozdziale 9.2.

2.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA

Na ryzyko zachorowania na raka płuca wpływają czynniki związane ze stylem życia, narażeniem zawodowym oraz środowiskowe. Ich oddziaływanie różni się w zależności od m.in. regionu geograficznego, płci, predyspozycji genetycznych, jak i synergistycznych interakcji [17].

Do podstawowych czynników ryzyka zachorowania na raka płuca należą: palenie tytoniu, zawodowe narażenie na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze, zanieczyszczenie środowiska, uwarunkowania genetyczne, wiek, przewlekłe choroby układu oddechowego, wcześniej przebyte nowotwory [27], [17], [18], [19].

Szczegółowe omówienie poszczególnych czynników ryzyka wystąpienia raka płuca przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 9.3.

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

2.4.1. OBJAWY NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są związane z wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów. **W przybliżeniu około 70% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zostaje zdiagnozowanych w momencie, gdy nowotwór będzie w stadium zaawansowanym, niekwalifikującym się do resekcji chirurgicznej.** Nowotwór złośliwy płuca daje ponadto wiele niecharakterystycznych objawów, wspólnych dla wielu chorób, co dodatkowo opóźnia właściwą diagnozę [27], [8], [36].

Chorzy z rakiem płuca najczęściej uskarżają się na: przewlekły kaszel (80% pacjentów), nawracające stany zapalne (40%), krwiotłucie (20–50%), duszność (15%) i ból w klatce piersiowej (15%). Z uwagi na brak unerwienia płuc, dolegliwości bólowe pojawiają się dopiero w momencie naciekania przez nowotwór struktury klatki piersiowej lub opłucnej. Inne objawy towarzyszące rakowi płuca są uzależnione od stopnia zaawansowania choroby i obecności przerzutów do innych narządów (Tabela 2) [27], [8], [36].

Tabela 2. Objawy raka płuca [8], [36].

Objawy uzależnione od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy sugerujące przerzuty	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none">• kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących),<ul style="list-style-type: none">• duszność,• krwiotłucie,• ból w klatce piersiowej,• nawrotowe lub przedłużające się zapalenie płuc,<ul style="list-style-type: none">• chrypka,• zaburzenia połykania,<ul style="list-style-type: none">• ból w barku,• zespół żyły głównej górnej,<ul style="list-style-type: none">• zespół Hornera	<ul style="list-style-type: none">• bóle stawów, kości, kręgosłupa, barku,<ul style="list-style-type: none">• bóle w okolicy wątroby,• objawy neurologiczne: zaburzenie równowagi, widzenia, porażenia,<ul style="list-style-type: none">• zaburzenia świadomości,• powiększone węzły chłonne nadobojczykowe	<ul style="list-style-type: none">• utrata masy ciała,<ul style="list-style-type: none">• gorączka,• palce pałeczkowate,• objawy choroby zatorowo-zakrzepowej,<ul style="list-style-type: none">• zmiany skórne,• polineuropatie,<ul style="list-style-type: none">• świąd,• zespoły paranowotworowe

U niektórych osób pierwszym objawem choroby mogą być przerzuty [24]. W przebiegu raka płuca dochodzi do przerzutów do narządów odległych; najczęściej do mózgu, kości, wątroby i nadnerczy, rzadziej stwierdza się przerzuty do nerek, tarczycy, trzustki, śledziony czy serca. Izolowane przerzuty występują zazwyczaj w mózgu, z kolei współwystępowanie przerzutów stwierdza się często w wątrobie i kościach czy w mózgu i nadnerczach. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego obecne są u 10% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast kolejne 15-20% przerzutów powstaje w dalszym przebiegu

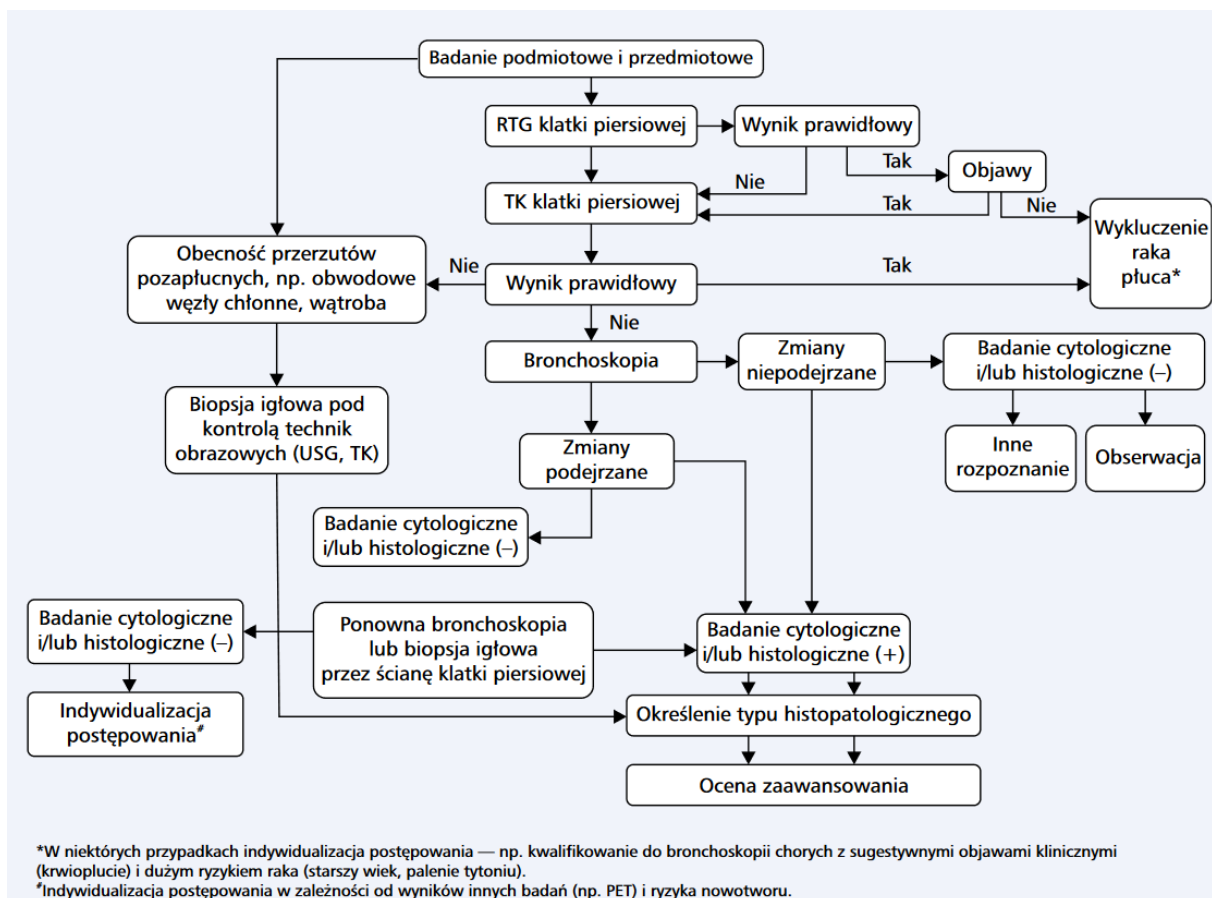
choroby [8]. Wywołują one szereg objawów, w tym bóle głowy, nudności, wymioty, zmianę zachowania, ogólne osłabienie czy złe samopoczucie. U niektórych pacjentów dodatkowo występują typowo neurologiczne objawy, takie jak połowiczny niedowład, zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych, afazje czy drgawki [8].

W zaawansowanym stadium raka płuca występują przerzuty do kości, o których istnieniu mogą świadczyć bóle kostne, patologiczne złamania czy zniekształcenia kości. Zlokalizowanie przerzutów w wątrobie należy podejrzewać w przypadku powiększenia tego narządu, zmiany struktury, bólu w nadbrzuszu, utraty apetytu czy podwyższenia poziomu aminotransferaz wątrobowych, alkalicznej fosfatazy i dehydrogenazy kwasu mlekowego [8].

2.4.2. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA PŁUCA

Kompleksowa diagnostyka raka płuca powinna obejmować:

- badanie podmiotowe;
- badanie przedmiotowe;
- ocenę stanu sprawności pacjenta;
- badanie obrazowe;
- badanie endoskopowe;
- badania laboratoryjne;
- ocenę patomorfologiczną i molekularną;
- ocenę stopnia zaawansowania choroby;
- ocenę wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego (Rysunek 2) [8], [9].



Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku [9]. RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa.

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*), opisującej:

- stan guza pierwotnego (T; ang. *tumor*);
- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*);
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) [8], [35].

Szczegółowe informacje dotyczące diagnostyki, rozpoznania różnicowego oraz określenia stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 9.4, natomiast poniżej omówiono kluczowe aspekty odnoszące się do diagnostyki wnioskowanej subpopulacji pacjentów.

Diagnostyka molekularna

Współczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również badania molekularne. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w przypadku materiału cytologicznego wskazane

jest „zatopienie” materiału cytologicznego w bloku parafinowym. Alternatywą dla badania molekularnego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny obecnego w osoczu krwi wolnego DNA (cfDNA, *circulating free DNA*), tzw. biopsja płynna [9].

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń. Obecność mutacji w genie *EGFR* lub translokacji genów *ALK* i *ROS1* stanowi czynnik predykcyjny i podstawę do kwalifikacji do leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*-TKI) oraz *ALK* lub *ROS1*. Mutacje *EGFR* i *KRAS* oraz translokacje *ALK* i *ROS1* prawie zawsze wykluczają się wzajemnie [9].

Do oceny mutacji na poziomie DNA może być zastosowana technika sekwencjonowania bezpośredniego Sangera, komercyjnymi zestawami qPCR lub techniką sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Do oceny ekspresji białek *ALK* lub *ROS1* stosuje się metodę immunohistochemiczną (IHC) albo ocenę rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), bądź ocenę rearanżacji ww. genów techniką NGS, obecnie uważaną jako złoty standard oceny fuzji genowych. Możliwe jest również badanie fuzji przy zastosowaniu zaawansowanych testów opartych o technologię qPCR [38].

2.5. ROKOWANIE W RAKU PŁUCA

Rak płuca (C.34) należy do najgorzej rokujących nowotworów i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce [20]. Wynika to głównie z faktu, że u większości pacjentów rozpoznanie stawiane w stadium zaawansowanym [20].

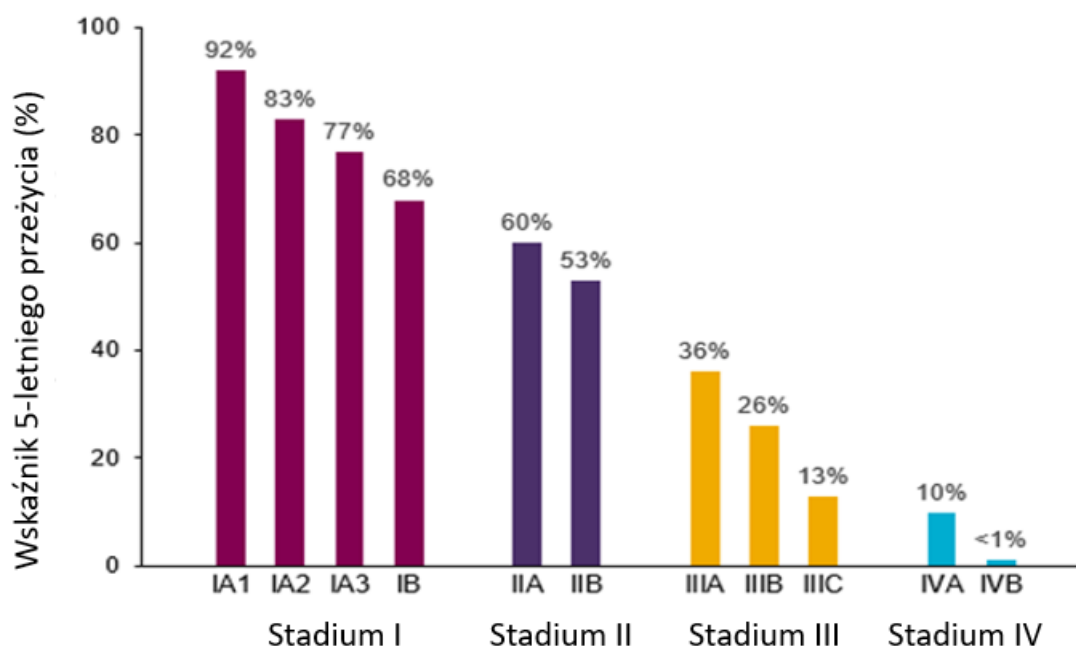
Wskaźniki 5-letnich przeżyć w przypadku raka płuca są bardzo niskie w porównaniu do innych nowotworów złośliwych i wynoszą około 10-14% [13], [20]. Oszacowano, że w 2018 roku rak płuca był przyczyną większej liczby zgonów niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie [20].

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca do najważniejszych czynników rokowniczych należą:

- wyjściowy stopień zaawansowania nowotworu;
- możliwość resekcji chirurgicznej guza;
- nawrotów choroby;
- w przypadku choroby zaawansowanej – stan sprawności pacjenta i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie;
- profil molekularny guza, w tym obecność specyficznych mutacji [13], [20], [21].

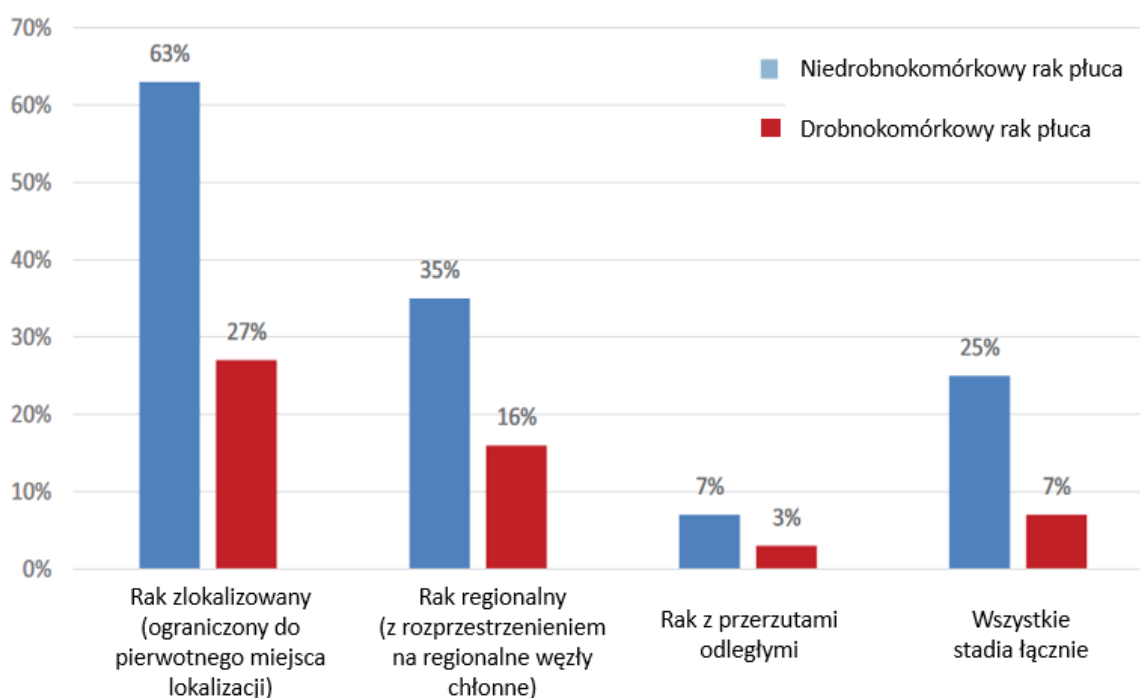
Rokowanie w zależności od stopnia zaawansowania raka płuc

Rokowanie w przypadku raka płuca różni się w zależności od stadium klinicznego w chwili rozpoznania i stopniowo się pogarsza w miarę postępu choroby. Rokowanie u pacjentów z rozsiałym (IV stadium) niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest bardzo złe. Całkowity wskaźnik przeżycia pięcioletniego w przypadku NDRP z przerzutami w przeszłości wynosił <1–10% i pozostaje znacznie niższy niż u pacjentów z wcześniejszymi stadiami choroby [22].



Rysunek 3. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia pacjentów z rakiem płuca według stadium zaawansowania klinicznego (8. wydanie AJCC) w momencie rozpoznania [22].

Zasadniczo rokowanie jest gorsze w przypadku raka niedrobnokomórkowego w porównaniu z rakiem drobnokomórkowym [20].



Rysunek 4. Porównanie 5-letnich przeżyć dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i drobnokomórkowym rakiem płuc, w zależności od stadium zaawansowania nowotworu. Dane z Raportu [20].

Rokowanie w zależności od resekcyjności raka płuca

Rokowania pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze; u około 40% chorych już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że jego wyleczenie jest niemożliwe, a wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 3% [13], [19].

Szacowane 5-letnie przeżycia w Polsce w zależności od operacyjności oraz stopnia zaawansowania nowotworu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [13].

Kategoria operacyjności nowotworu	Udział	5-letnie przeżycie
Operacyjny	10-20%	Ogólne: 40% Po doszczętej resekcji: - w stopniu zaawansowania I: 60-80% - w stopniu zaawansowania II: 40-50% - w stopniu zaawansowania IIIA: 15-25%
Nieoperacyjny	80-85%	3%
Łącznie	-	około 10%

Rokowanie w przypadku nawrotów

Około 68% przypadków nawrotu choroby po resekcji chirurgicznej guza pierwotnego ma charakter przerzutu odległego. Nawroty niedrobnokomórkowego raka płuca występują najczęściej w mózgu

(41%), płucu (33%), kościach (24%) oraz wątrobie (13%). Mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby po zabiegu resekcji i ewentualnej chemioterapii adjuwantowej wynosi 48 miesięcy [65].

W Polsce, odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego wynosi ogólnie około 40%, w tym odsetek przeżyć 5-letnich chorych w nowotworem w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno: 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi około 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości [13], [45].

Rokowanie w zależności od profilu molekularnego guza i ekspresji PD-L1

W przypadku pacjentów NDRP z mutacjami aktywującymi *EGFR* czy rearanżacjami *ALK* odkrycie i wdrożenie terapii ukierunkowanych (celowanych) poprawiło wskaźniki przeżycia chorych [9], [32].

Ekspresja PD-L1, bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK* wiązała się ze złym rokowaniem, ale sytuację zmieniło wprowadzenie do lecznictwa immunoterapii. Pacjenci z dodatnią ekspresją PD-L1 mogą uzyskać dobrą odpowiedź na immunoterapię z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, co spowodowało znaczną poprawę wyników leczenia pacjentów z rozsianym NDRP z przerzutami, bez mutacji *EGFR* czy *ALK* [9], [32]. Stopień ekspresji PD-L1 jest biomarkerem odpowiedzi na immunoterapie, np. pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym stadium NDRP. U pacjentów z ekspresją wysoką ekspresją, tj. PD-L1 >50%, korzyści ze stosowania immunoterapii w monoterapii są najwyższe. Z kolei kombinacje inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego z chemioterapią wykazały ich synergistyczne działanie, w tym w subpopulacjach pacjentów z PD-L1 <50% [33], [34].

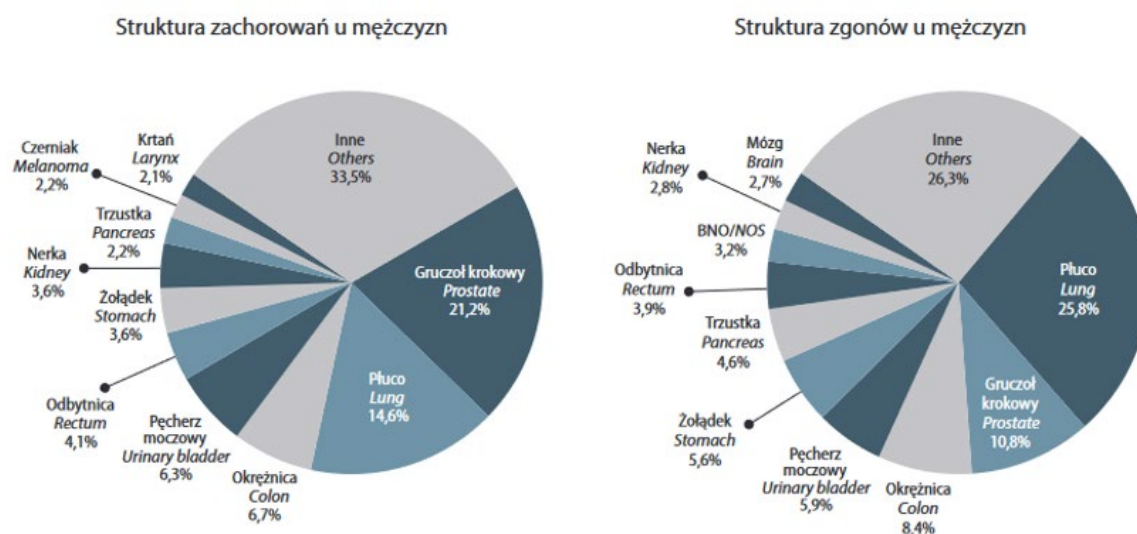
Nadal istnieją trudniejsze do leczenia subpopulacje zdefiniowane za pomocą biomarkerów, które słabiej reagują na obecne schematy leczenia immuno-onkologicznego. Takie subpopulacje obejmują pacjentów z mutacjami w *STK11* i *KEAP1* z/bez komutacji *KRAS*, u których rokowania są złe i suboptymalne odpowiedzi na leczenie anty-PD-(L)1. Mutacje w *STK11* i *KEAP1* zostały zidentyfikowane jako biomarkery prognostyczne w rozsianym NDRP są powiązane ze słabymi wynikami leczenia NDRP niepłaskonabłonkowego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, nawet wśród pacjentów leczonych terapią immuno-onkologiczną. Gorsze rokowanie u pacjentów z tymi mutacjami może wiązać się z możliwymi mechanizmami oporności na leczenie anty-PD-L1 [23], [30], [31].

2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

Epidemiologię raka płuca na świecie omówiono w Aneksie, w rozdziale 9.5.

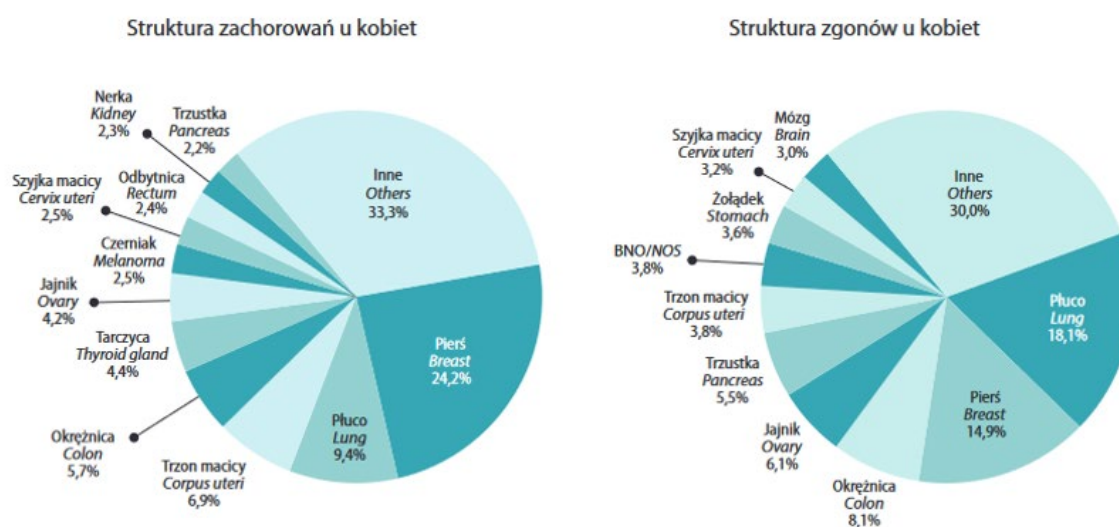
2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE

W Polsce, rak płuca jest drugim nowotworem złośliwym co do częstości występowania u mężczyzn (po raku gruczołu krokowego) i kobiet (po raku piersi). Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2021 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 14,6% i 9,4% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet [39].



Rysunek 5. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39].

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce, niezależnie od płci. Według danych KRN zgony na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2021 roku stanowiły 25,8% i 18,1% przypadków śmierci spowodowanych nowotworami złośliwymi (ogółem) odpowiednio u mężczyzn i kobiet [39].



Rysunek 6. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2021 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39].

W 2021 roku odnotowano łącznie 20 572 przypadków zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34); **surowy współczynnik zapadalności wynosił 54,15 na 100 000 osób (w tym: 67,17 na 100 000 mężczyzn i 41,99 na 100 000 kobiet)**. Mimo, że rak płuca jest blisko 2-krotnie częściej diagnozowany u mężczyzn niż u kobiet, w latach 2000-2018 odnotowano nieznaczne obniżenie liczby zachorowań u mężczyzn, ale niekorzystnym zjawiskiem jest znaczne zwiększenie zapadalności na nowotwory oskrzela i płuca u kobiet [37]. Podobne tendencje dotyczą umieralności – liczba zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn zmniejszyła się w ostatniej dekadzie, podczas gdy u kobiet jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory [62].

Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca wyniosła 20 841 w 2021 roku, co przekłada się na **surowy współczynnik zgonów w 54,86 na 100 000 osób**, przy czym względem roku 2000 pozostawał on względnie stały w przypadku mężczyzn, natomiast u kobiet uległ on aż dwukrotnemu wzrostowi [37].

Tabela 4. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2021, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [37].

Rok	Zachorowania		Zgony			
	Łączna liczba zachorowań*	Surowy współczynnik zachorowań		Łączna liczba zgonów*	Surowy współczynnik zgonów	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
2000	15702 + 4253	83,62	21,41	15940 + 4011	84,89	20,19
2001	15454 + 4242	82,34	21,35	16351 + 4218	87,12	21,23
2002	15173 + 4380	81,94	22,22	16689 + 4519	90,13	22,92
2003	15762 + 4781	85,23	24,27	16301 + 4688	88,15	23,79
2004	15704 + 4610	84,99	23,40	16523 + 4627	89,42	23,49

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łączna liczba zachorowań*	Surowy współczynnik zachorowań		Łączna liczba zgonów*	Surowy współczynnik zgonów	
		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
2005	15248 + 4797	82,60	24,35	16522 + 4933	89,50	25,04
2006	15157 + 5075	82,21	25,77	16623 + 5108	90,17	25,93
2007	14659 + 5250	79,59	26,65	16556 + 5552	89,89	28,18
2008	14130 + 5319	76,76	26,99	16855 + 5623	91,56	28,53
2009	14703 + 5900	79,81	29,90	16354 + 5945	88,77	30,13
2010	14794 + 6038	79,33	30,39	16187 + 6161	86,80	31,01
2011	14522 + 6283	77,87	31,61	15961 + 6255	85,58	31,47
2012	15177 + 6660	81,37	33,59	16182 + 6434	86,76	32,45
2013	14609 + 6915	78,90	34,80	15981 + 6647	86,31	33,46
2014	14681 + 7322	78,83	36,87	15827 + 7349	84,99	37,00
2015	14460 + 7503	77,71	37,80	16238 + 7475	87,27	37,66
2016	14466 + 7730	77,81	38,97	16177 + 7635	87,01	38,49
2017	13798 + 7747	74,23	39,06	15499 + 7825	83,38	39,45
2018	13425 + 7801	72,24	39,34	15619 + 8076	84,05	40,73
2019	14099+ 8640	75,93	43,60	14 902 + 8205	80,25	41,40
2020	11 713 + 7397	63,14	37,35	14 211 + 8002	76,60	40,41
2021	12 332 + 8240	67,15	41,99	13046 + 7795	71,04	39,72

*mężczyźni + kobiety.

Zgodnie z danymi ujętymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii przewiduje się, że w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc, wskazuje na znaczny wzrost zapadalności [38].

Według danych z bazy GLOBOCAN, w 2020 roku rozpoznano w Polsce 29 509 nowych przypadków raka płuca, co stanowi 14,4% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych, w tym: 18 277 (17,8%) u mężczyzn oraz 11 232 (11%) u kobiet. Wśród mężczyzn, rak płuca był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym, podczas gdy w populacji kobiet zapadalność na raka płuca zajmuje drugie miejsce po raku piersi. Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23,0%) [63].

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła odpowiednio: 77 639 pacjentów w 2018 r., 78 498 w 2019 r., 74 497 w 2020 r., 75 070 w 2021 roku (I półrocze) [41]. Od roku 2018 sukcesywnie wzrasta liczba pacjentów z rakiem płuca, leczonych w ramach programu lekowego B.6.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 oraz z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [41].

Rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 oraz leczonych w programie lekowym B.6
2018	77 639	1 321
2019	78 498	3 272
2020	74 497	4 166
2021	75 070	6 017
I półrocze 2022	56 794	5 292

Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi około 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55% [40].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach programu lekowego B.6 [41].

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [41] i uchwał Rady NFZ [42], [43], [144]*.

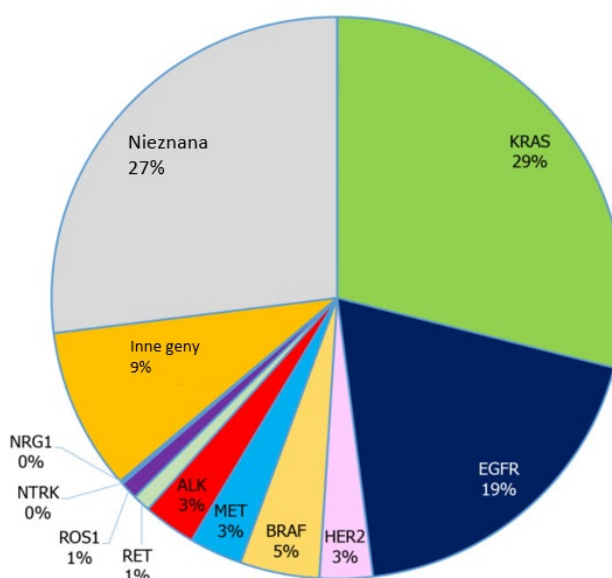
Substancja czynna	Rok					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Afatynib	-	261	398	279	195	132
Alektynib	-	57	138	186	236	247
Atezolizumab	-	692	1019	1157	1494	1 700
Brygatynib	-	-	5	14	41	97
Cerytynib	-	-	1	2	3	3
Cemiplimab	-	-	-	-	-	91
Dakomitynib	-	-	-	-	3	2
Durwalumab	-	-	-	336	680	1284
Erlotynib	265	268	216	-	-	-
Gefytynib	188	185	117	-	3	-
Ipilimumab	-	-	-	-	-	730
Kryzotynib	75	132	104	85	81	68
Lorlatynib	-	-	-	35	57	99
Nintedanib	-	85	153	126	147	198
Niwolumab	442	866	932	1068	1014	1 637
Pembrolizumab	228	627	976	2335	3182	3 870
Ozymetrynib	108	162	201	471	653	950

*dotyczy pacjentów leczonych lekami dedykowanymi dla rozpoznania C34. (przy czym część tych leków jest też refundowana w rozpoznaniu C35).

W 2022 roku w programie lekowym B.6 było leczonych łącznie 7 649 pacjentów (przy czym dane te obejmują zarówno chorych z rozpoznaniem C34 – rak płuca jak i C35 – międzybłoniak opłucnej) [145].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA ROZSIANEGO, NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z EKSPRESJĄ PD-L1 <50% NA ŚWIECIE I W POLSCE

Powszechnie wiadomo, że nabyte zmiany genetyczne w niektórych genach odpowiedzialnych za rozwój nowotworu powodują wzrost nowotworu i jego inwazyjność oraz że pacjenci niosący określone mutacje mogą odnieść korzyść z terapii celowanych. Od 2018 roku Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) zaleciło rutynowe badanie mutacji w genach kluczowych, w tym *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i *BRAF*, w praktyce klinicznej u pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Chociaż obecnie nie ma leków ukierunkowanych na mutacje *KRAS* lub *NRAS*, zaleca się również badanie mutacji tych genów ze względu na ich udowodniony wpływ na wyniki kliniczne pacjentów z NDRP. Do mutacji najczęściej obserwowanych mutacji u pacjentów z NDRP należą mutacje *KRAS* (29%) oraz mutacje genu *EGFR* (19%) [47].



Rysunek 7. Częstość występowania czynników onkogennych (mutacji) w niedrobnokomórkowym raku płuca, przedstawiona w referencji [47]. *KRAS*: mięsak szczura Kirsten; *EGFR*: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; *ALK*: kinaza chłoniaka anaplastycznego; *HER2*: ludzki czynnik wzrostu naskórka 2; *ROS1*: onkogen c-ROS 1; *NTRK*: receptora kinaza tyrozynowa neurotroficzna; *RET*: Przetawiony podczas transfekcji; *NRG1*: Neuregulina-1.

Jednakże u większości pacjentów z NDRP nie występują aberracje genetyczne *EGFR* lub *ALK*; w zależności od źródła:

- onkogenne mutacje *EGFR* występują u 10–20% pacjentów nieazjatyckich (tj. pochodzenia innego niż wschodnioazjatyckie) i u ~40% pacjentów azjatyckich i występują głównie w gruczolakoraku, częściej u młodszych kobiet i dziewcząt i nigdy niepalących;

- guzy z rearanżacją *ALK* stanowią jedynie 2–7% NDRP i występują głównie w gruczolakorakach, częściej u osób nigdy nie palących lub sporadycznych palaczy, młodszych pacjentów i mężczyzn [47], [48], [49], [50], [51].

Łącznie dane te wskazują, że pacjenci z genami *EGFR/ALK* typu dzikiego stanowią zdecydowaną większość (~60–90%) przypadków niedrobnokomórkowego raka płuc.

W globalnym, wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym EXPRESS [52] określono rzeczywistą częstość występowania różnych poziomów ekspresji PD-L1 w nowotworze u pacjentów z histologicznie potwierdzonym NDRP w stopniu IIIB–IV; z 1064 pacjentów z NDRP, których guzy nie wykazywały mutacji *EGFR* i bez rearanżacji *ALK*: 53% miało PD-L1 $\geq 1\%$, a 27% miało PD-L1 $\geq 50\%$. W tym badaniu odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 wynoszącą odpowiednio $\geq 50\%$ i $\geq 1\%$ był podobny w różnych regionach geograficznych (np. w regionie Azji i Pacyfiku, Europie, obu Amerykach) [52]. Dane te są zbieżne z danymi z międzynarodowych badań klinicznych, w których oceniano efektywność immunoterapii w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym/rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, bez mutacji *EGFR* i *ALK* [80]–[79].

Tabela 7. Odsetek pacjentów z rozsianym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, bez mutacji *EGFR* i *ALK*, z ekspresją PD-L1 <50%, na podstawie danych z międzynarodowych badań klinicznych nad zastosowaniem immunoterapii w pierwszej linii leczenia.

Badanie	Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% (dane uśrednione dla wszystkich pacjentów z danego badania)
POSEIDON [80]	Około 71%
CCTG BR34 [76]	Około 68%*
KEYNOTE-407 [77] (tylko rak płaskonabłonkowy)	Około 72%*
KEYNOTE-407 189 [78] (tylko rak niepłaskonabłonkowy)	Około 61%*
CheckMate 9LA [79]	Około 74%*

*wartości oszacowane po odjęciu odsetka pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ i bez oceny stopnia ekspresji PD-L1.

W badaniu Knetki-Wróblewska i wsp. 2023 [44] przeanalizowano próby pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w latach 2017–2022. Badanie immunohistochemiczne przeprowadzono przy użyciu zestawu PD-L1 (PD-L1 IHC 22C3 pharmDX; Dako) a analizie poddano próbki od 1710 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 68 lat (34,5% pacjentów miało <65 lat, a 17,3% >75 lat). Częstość występowania raka płaskonabłonkowego w całej populacji wynosiła 35,7%, gruczolakoraka 51,5%, NOS (raka bez ustalonego podtypu) 2,7%, a pozostałych typów 10,1%. Ekspresję PD-L1 $\geq 50\%$ stwierdzono u 33,3% chorych, zaś 1–49% i <1% odpowiednio u 23,8% i 42,8% chorych. W 5% przypadków nie uzyskano wiarygodnego wyniku badania ze względu na niewystarczającą komórkowość próbek (<100). Ekspresję

PD-L1 <1% częściej obserwowano u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (46,3% vs 37,1%; $p = 0,001$). Dane te są zasadniczo zbieżne z danymi światowymi przedstawionymi w Tabeli 7.

Nie zidentyfikowano danych odnoszących się do populacji polskiej, odnoszących się bezpośrednio do epidemiologii wnioskowanego wskazania, tj. liczby pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji *EGFR* i *ALK*, ale z ekspresją PD-L1 <50%.

Niemniej jednak objęcie finansowaniem durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny nie będzie wiązało się ze wzrostem liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.6 ze względu na zbieżność kryteriów włączenia dla wnioskowanej interwencji z refundowanym w ramach programu lekowego B.6 niwolumabem+ipilimumabem+chemioterapią oraz pembrolizumabem+chemioterapią. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika.

2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PŁUCA

Słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią, zatem diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny [46]. Jakość życia pacjentów z rakiem płuca ulega zmianom w czasie, stąd istotne znaczenie ma przeprowadzenie oceny przed rozpoczęciem terapii, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu. Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [53]. Szczególnie obciążoną grupę stanowią pacjenci z przerzutami, którzy odczuwają konsekwencje zajęcia licznych narządów oraz wysokie natężenie bólu [60].

W badaniu przeprowadzonym w grupie 111 pacjentów z rakiem płuca leczonych systemowo lekami cytostatycznymi wykazano istotne obniżenie jakości życia. Funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne i społeczne pogarszało się wraz z wiekiem pacjentów leczonych przy zastosowaniu chemioterapii. Do notowanych dolegliwości należały: ból u wszystkich badanych, zaburzenia snu, dotyczące częściej kobiet niż mężczyzn, oraz uczucie duszności podczas wchodzenia po schodach, które było w ocenie chorych najbardziej uciążliwym objawem. Większość respondentów oceniła swój stan zdrowia na przeciętnym poziomie (3 w 7-stopniowej skali; w której 1 oznacza bardzo zły stan zdrowia a 7 doskonały) [54].

W przypadku pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w przypadku którego nie jest możliwe całkowite wyleczenie, terapia ma na celu przedłużenie życia przy jednoczesnej poprawie lub co

najmniej utrzymaniu jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQOL). W przypadku pacjentów z mutacjami kierującymi (ang. *driver mutations*; M+), np. *EGFR* czy rearanżacji *ALK*, ze względu na zwiększenie w ciągu ostatniej dekady dostępności leczenia ukierunkowanego, decyzje dotyczące zastosowanej terapii u pacjentów z przerzutami stały się delikatnym i skomplikowanym procesem zarówno dla klinicysty, jak i pacjenta i jego bliskich. Zastosowanie terapii celowanych u pacjentów z M+ wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi, mniejszą liczbą działań niepożądanych i dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w porównaniu z pacjentami z NDRP bez mutacji kierujących (M-). Terapia celowana jest zwykle mniej toksyczna niż chemioterapia i immunoterapia. Jednak działania niepożądane o niewielkim nasileniu występują często, co może również negatywnie wpływać na jakość życia pacjenta. W badaniu obserwacyjnym [61] wykazano, że pacjenci z M+ charakteryzowali się istotnie lepszą ogólną jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), funkcjonowaniem fizycznym i mniejszą utratą apetytu po 15 tygodniach obserwacji w porównaniu z pacjentami bez mutacji kierujących (M-). Pacjenci z klinicznie istotnym spadkiem HRQoL po 6 miesiącach obserwacji mieli istotnie krótsze przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; 5 miesięcy vs. 12 miesięcy, $p < 0,001$) i przeżycie całkowite (OS; 11 miesięcy vs. 16 miesięcy, $p=0,002$). Zatem pacjenci bez mutacji kierujących mają gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem w czasie w porównaniu z pacjentami M+. Co więcej, klinicznie istotne spadki HRQoL w czasie są istotnie powiązane z gorszym przeżyciem. **Zatem ocena HRQoL może odgrywać ważną rolę w kształtowaniu oczekiwań pacjentów co do rokowania** [61], a wdrażanie terapii nie pogarszających życia pacjentów stanowi kluczowy aspekt w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego, rozsiańego raka płuc, bez mutacji kierujących.

Podkreślenia wymaga fakt, że po zakończeniu leczenia wielu pacjentów boryka się z emocjonalnymi i psychologicznymi problemami wynikającymi z lęku przed nawrotem choroby nowotworowej. Lęk przed nawrotem choroby (ang. *Fear of Cancer Recurrence*; FCR) jest definiowany jako lęk pacjentów, że choroba będzie postępować wraz ze wszystkimi biologiczno-psychospołecznymi konsekwencjami lub że dojdzie do jej wznowienia. Jest to świadomy lęk pacjentów przed nawrotem choroby po okresie poprawy czy ustąpieniu objawów i stanowi jedno z najsilniejszych odczuć u chorych na nowotwory złośliwe [75]. Wysoki poziom FCP jest dysfunkcyjny i podobnie jak w zaburzeniach lękowych wywołuje cierpienie, pogarsza jakość życia, a także utrudnia codzienne funkcjonowanie i powrót do pełnienia ról społecznych, jak również może uniemożliwiać planowanie przyszłości i odnalezienie poczucia sensu życia. Lęk przed nawrotem choroby nowotworowej wzmacnia również dolegliwości somatyczne, ale może także doprowadzić do zaburzeń depresyjnych. Lęk i depresja w przebiegu choroby nowotworowej powodują znaczne koszty psychologiczne i społeczne, stąd też chorzy ci powinni być objęci odpowiednią opieką psychologiczną [75].

2.8. OBciążENIE SpołECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Rak płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co wynika przede wszystkim z rozpoznawania w większości przypadków stadium zaawansowanego oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie [19].

Ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych co roku przypadków, rak płuca stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne zarówno dla opiekunów jak i dla systemu opieki zdrowotnej; generuje wysokie koszty medyczne bezpośrednie i koszty pośrednie (związane z obniżeniem produktywności) [10], [58].

Kompleksowe dane dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich nowotworów płuca zostały przedstawione w opublikowanym w 2018 roku raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuca w Polsce”, przygotowanym na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca [58]. W skali całego kraju w 2017 roku koszty głównych świadczeń opieki zdrowotnej z rozpoznaniem C34.X wynosiły ponad 456 mln zł.

Tabela 8. Główne świadczenia opieki zdrowotnej wraz z określeniem liczby pacjentów z nowotworami płuca oraz wysokością finansowania wykazywaną dla rozpoznania „C34.X” [58].

Zakres świadczeń	Liczba pacjentów w 2017 roku	Finansowanie
Podstawowa opieka zdrowotna	34 810	-
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	51 273	29 742 tys. zł
Leczenie szpitalne	36 035	335 220 tys. zł
Rehabilitacja lecznicza	291	230 tys. zł
Świadczenia odrębnie traktowane	6 112	17 517 tys. zł
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze	74	259 tys. zł
Opieka paliatywna i hospicyjna	16 654	73 348 tys. zł
Ratownictwo medyczne	6 466	-
Polska	73 678	456 317 tys. zł

W 2017 roku 1 851 pacjentów było leczonych w programach lekowych związanych z leczeniem raka płuca. W okresie od 2012 roku, czyli od momentu wprowadzenia programu lekowego dedykowanego leczeniu raka płuca do 2017 roku zaobserwowano dodatnią dynamikę wzrostu sumarycznej liczby pacjentów, którym udzielano świadczeń w ramach programów lekowych (2012/2015 = +71,7%; 2017/2015 = + 26,3%; 2017/2012 = + 117,9%) - równocześnie zwiększały się środki wydatkowane na świadczenia w ramach programu (2015/2012= +219,1%; 2017/2015 = -2,7%; 2017/2012 =+210,5%). Wzrost nakładów był spowodowany włączaniem do finansowania kolejnych leków. Średnia wartość

środków finansowych wydatkowana na pacjenta w programie wyniosła w roku 2012 = 16,81 tys. zł; w roku 2015 = 31,22 tys. zł; w roku 2017 = 24,05 tys. zł [58].

Tabela 9. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [58].

	Liczba pacjentów	Finansowanie
Polska	1851	44 520 tys. zł
Odsetek w wszystkich rodzajach świadczeń z C34.X	2,51%	9,76%
Odsetek w populacji C34.X w lecznictwie szpitalnym	5,14%	13,28%

W 2017 roku koszty poniesione z tytułu niezdolności do pracy dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wynosiły 132 652 tys. zł i stanowiły 7,5% wydatków poniesionych w związku z nowotworami (C00-D48). Najbardziej znaczącą pozycję (73,8%) wydatków na świadczenia poniesione z tytułu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca stanowią wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, wynoszące 97,9 mln zł. Drugą co do wysokości pozycję wydatków (19,8%) stanowiły wydatki na absencję chorobową, oszacowane w 2017 r. na 26,2 mln zł. Pozostałe koszty świadczeń związane były z rentami socjalnymi (2,1 mln zł), świadczeniami rehabilitacyjnymi (6,5 mln zł) oraz rehabilitacją leczniczą (0,04 mln zł) [58].

Koszty pośrednie związane z nowotworami oskrzela i płuca w Polsce w 2017 roku wynosiły łącznie ponad 3 269 mln zł i zostały poniesione z tytułu (w zaokrągleniu):

- absenteizmu – 180 mln zł;
- absenteizmu opiekunów – 1 mln zł;
- prezenteizmu – 56 mln zł;
- prezenteizmu opiekunów – 278 mln zł;
- przedwczesnych zgonów – 2 439 mln zł;
- niezdolności do pracy – 315 mln zł.

Konsekwencją utraty produktywności związanej z nowotworem oskrzela i płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości 1 mld 49 mln zł w 2017 roku [58].

Podobnie w najnowszym raporcie z 2021 roku [20] oszacowano, że rak płuca powoduje w Polsce największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych, a także największe po raku piersi i raku gruczołu krokowego koszty związane z niezdolnością do pracy.

Wprowadzanie innowacyjnych terapii ma znaczenie nie tylko dla skuteczności klinicznej leczenia chorych na raka płuca i oskrzela, ale również ma wpływ na koszty, zarówno bezpośrednie, jak i potencjalnie na

pośrednie. W związku z włączaniem kolejnych innowacyjnych leków do programu leczenia raka płuca, w ostatnich latach zwiększyły się wydatki NFZ na programy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca:

- w 2016 roku wynosiły około 1,5% (0,047 mld PLN) całkowitych wydatków NFZ na programy lekowe (3,1 mld PLN) i 4% całkowitych wydatków na leki dostępne w programach onkologicznych (1,2 mld PLN);
- w 2019 roku wynosiły one około 6% (0,219 mld PLN) całkowitych wydatków NFZ na programy lekowe (3,9 mld PLN) i 11% całkowitych wydatków na programy onkologiczne (2,0 mld PLN) [20].

Przy aktualnie dostępnych danych nie można stwierdzić zauważalnego obniżenia się kosztów pośrednich po wprowadzeniu innowacyjnych terapii w terapii raka płuc, taki może być jednak obserwowany w przyszłości. Wskazują na to krzywe Kaplana-Meiera pokazujące zdecydowaną, liczoną w miesiącach, poprawę statusu zdrowotnego pacjentów mierzoną PFS, leczonych innowacyjnymi lekami, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej [58].

Dane europejskie [59] wskazują, że koszty leczenia raka płuca są uzależnione od stadium zaawansowania nowotworu. Średni oczekiwany koszt leczenia pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi 21 328 € (95% CI –20 897–22 322). Koszt ten wynosi 16 291 € w przypadku I stopnia zaawansowania, 19 530 € dla II stopnia zaawansowania, 21 938 € dla III stopnia zaawansowania i 22 175 € w IV, uogólnionym stopniu zaawansowania. We wczesnych stadiach choroby głównym generatorem kosztów była operacja, podczas gdy w bardziej zaawansowanych stadiach radioterapia, terapia zachowawcza, leczenie progresji i opieka wspomagająca są elementami determinującymi koszty [59].

2.9. METODY LECZENIA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Z uwagi na to, że populację wnioskowaną stanowią chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w niniejszym rozdziale przedstawiono sposoby leczenia jedynie dla tego typu nowotworu płuca. Wybór terapii niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzależniony od kilku aspektów, mianowicie od stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy, wydolności narządowej, ogólnego stanu chorego oraz obecności specyficznych zaburzeń genetycznych/molekularnych w komórkach guza. Wśród dostępnych metod leczenia wyróżnia się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane oraz leczenie objawowe. Terapia powinna być zaplanowana przez wielospecjalistyczny zespół, w skład którego powinien wchodzić: torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog [9], [8], [13].

2.9.1. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W STOPNIU ZAAWANSOWANIA IV

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania ma charakter paliatywny. W leczeniu I linii rozsialego raka płuca aktualnie dąży się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przy zachowaniu dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem i możliwej do opanowania toksyczności leczenia [9], [20].

Wybór terapii uzależniony jest od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta; można rozważać stosowanie: chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (*EGFR*-TKI), *ALK* i *ROS1*, immunoterapii, immunochemioterapii paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu oraz stanu sprawności pacjenta [9], [4], [20].

U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu, zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska [9].

U chorych z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie [9].

W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić obecność pierwotnych mutacji (aktywnych i odpowiedzialnych za oporność) w egzonach 18.–21. genu *EGFR*, a w następnej kolejności - obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

W leczeniu I linii chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce obecnie dostępne i refundowane są:

- inhibitory *EGFR*: afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib;
- inhibitory *ALK*: alektynib, brygatynib, loratynib i kryzotynib;
- inhibitory *ROS1*: kryzotynib i entrektynib [9], [4].

Należy zaznaczyć, że zgodnie z założeniami obowiązującego programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”, ww. leki dedykowane są pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zarówno w IV stopniu zaawansowania (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) [4].

W przypadku chorych bez ww. zaburzeń cytogenetycznych tj. z wykluczeniem obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku

rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane), alternatywą dla samej chemioterapii stała się immunoterapia (stosowana w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ lub wraz z chemioterapią w przypadku ekspresji PD-L1 <50%) [9], [4], [20].

Działanie immunoterapii polega na aktywacji układu immunologicznego w celu zwiększenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych organizmu przeciw rozwijającemu się nowotworowi. W ramach tej opcji leczenia stosowane są głównie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenom nowotworowym, które odpowiadają za identyfikację komórek nowotworowych lub blokowanie receptorów na określonych komórkach. Przeciwciała te mogą działać w mikrośrodkowisku nowotworu (np. przeciwciała skierowane przeciwko PD-1 lub PD-L1) lub w obrębie obwodowych narządów limfoidalnych (np. przeciwciała skierowane przeciwko CTLA-4) [20]. Immunoterapię podaje się dożylnie, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Stosowanie immunoterapii wiąże się ze znacząco dłuższym, aniżeli w przypadku zastosowania chemioterapii, czasem do wystąpienia progresji choroby i czasem przeżycia całkowitego pacjentów, a terapia ta jest zazwyczaj dobrze tolerowana [67].

Aktualnie w Polsce immunoterapia jest refundowana i stosowana u pacjentów:

- z obecnością ekspresji PD-L1 na poziomie przynajmniej 50% komórek może być stosowana w monoterapii i obejmuje stosowanie u chorych z rakiem zarówno płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu w monoterapii;
- u pacjentów z niską ekspresją PD-L1, tj. <50% immunoterapia musi być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią, i obejmuje: stosowanie:
 - pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
 - niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle) [9], [4], [20].

Powyższe opcje, zgodnie z założeniami obowiązującego programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”, dedykowane są pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zarówno w IV stopniu zaawansowania (stadium uogólnienia) lub III stadium z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia). Ponadto do immunoterapii kwalifikowani są pacjenci bez przeciwwskazań do tego rodzaju terapii i w dobrym stanie sprawności, tj. 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-

WHO lub ECOG i jednocześnie bez objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub bez cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym [4].

Pozostali pacjenci, niekwalifikujący się do zastosowania powyższych schematów leczenia ukierunkowanego tj. bez specyficznych mutacji, z przeciwwskazaniami do immunoterapii i/lub niskim stanie sprawności (≥ 2) leczeni są samą chemioterapią [9], [23], [67]. Paliatywną chemioterapię u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:

- bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0 lub 1 w skali WHO), przy czym w wytycznych ESMO – u chorych w stanie sprawności 2;
- należytej 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 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1. [9].

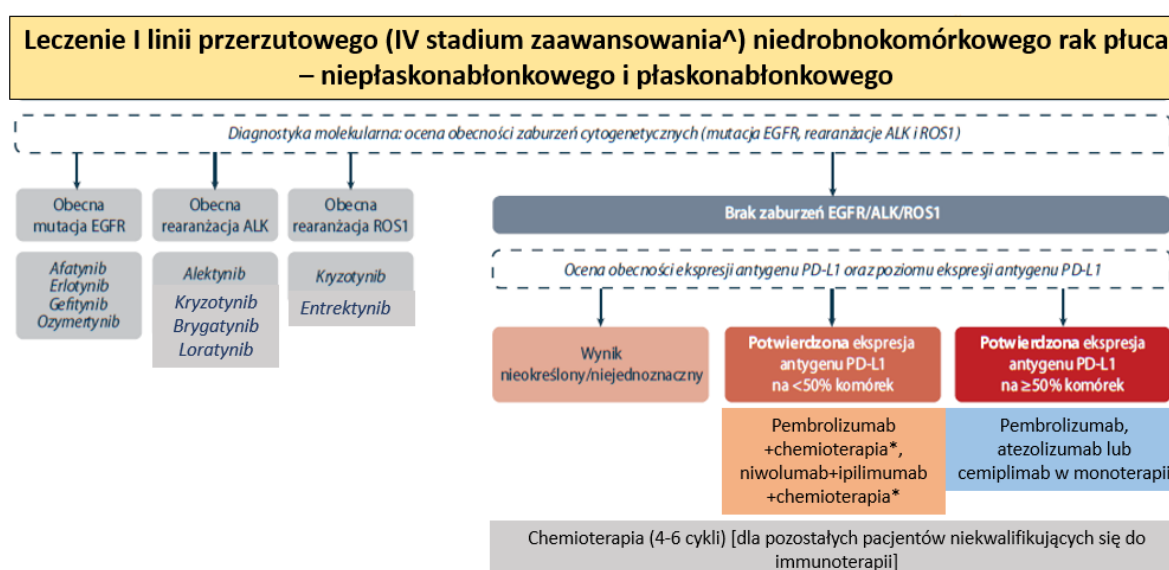
W zależności od indywidualnej sytuacji, u pacjentów którzy nie spełniają powyższych warunków można zastosować leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Niezależnie od obecności zmian w innych narządach metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej jest paliatywna radioterapia. Jest ona również użyteczna u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami do kości i ośrodkowego układu nerwowego [9].

Chemioterapie stosowane w leczeniu raka płuca opierają się na zastosowaniu pochodnych platyny (cisplatyny lub w przypadku przeciwwskazań - karboplatyny (AUC 5–6; dzień 1.) w skojarzeniu z innymi lekami. W zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca stosuje się chemioterapię zawierającą cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków:

- etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.);
- winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.);
- gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.);
- docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.);
- paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.);
- pemetrekseid (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetrekseidem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu) [9].

Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia dokonanie oceny efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [9]. Schematy chemioterapii bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków [9].

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa, skojarzenie cisplatyny z pemetrekselem jest skuteczniejsze od innych schematów chemioterapii [9].



[^]w ramach programu lekowego B.6, analogicznie leczeni są pacjenci w stadium zaawansowania III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);

* oraz leczenie podtrzymujące pemetrekselem w przypadku raka o podtypie niepłaskonabłonkowym

Rysunek 8. Szczegółowy algorytm wyboru terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce w oparciu o aktualny status refundacyjny i wytyczne praktyki klinicznej (zaktualizowany algorytm przedstawiony w Raporcie [20]).

W trakcie leczenia ważne jest monitorowanie:

- odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych - RECIST);
- występujących powikłań i stanu ogólnego chorego [9].

Szczegółowe dane dotyczące oceny wyników leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca oraz monitorowania chorych w trakcie i po terapii zamieszczono a Aneksie, w rozdziale 9.6.

2.9.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 kwietnia 2024 roku [4] w Polsce bezpośrednio w leczeniu pacjentów chorych **na niedrobnokomórkowego raka płuca, w pierwszej linii leczenia (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)**, w stopniu zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), **bez mutacji EGFR i ALK, ROS1 ale z ekspresją PD-L1 <50% refundowane są w ramach programu lekowego B.6:**

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle) w leczeniu raka o podtypie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym lub NOS [4].

Szczegóły dotyczące opcji refundowanych w szerokiej populacji pacjentów z rakiem płuca (C.34) zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 9.7.

Durwalumab stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Spośród składowych wnioskowanej interwencji, jedynie chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest finansowana w ramach katalogu chemioterapii [4].

Durwalumab w monoterapii jest z kolei refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego, a więc we wskazaniu innym niż wnioskowane. Z kolei tremelimumab nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce z żadnym wskazaniem [4].

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie zarejestrowanych wskazań dla durwalumabu wraz z informacją o ich aktualnym statusie refundacyjnym w Polsce.

Tabela 10. Porównanie zarejestrowanych wskazań dla durwalumabu [2] wraz z informacją o ich statusie refundacyjnym w Polsce (stan na kwiecień 2024) [4].

Zarejestrowane wskazanie dla durwalumabu	Status refundacyjny
W monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Nier refundowany
W skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK	Subpopulacja z ekspresją PD-L1 <50% stanowi przedmiot wniosku
W skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Refundowany
W skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych	Nier refundowany
W monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym	Nier refundowany
skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym	Nier refundowany

2.10. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*;
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)*;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*;
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*;
- zasoby internetowe;

a także strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polskiej Unii Onkologii (PUO);
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*;

- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM);*
- *American Cancer Society (ACS);*
- *National Cancer Institute (NCI);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO).*

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie, opublikowane od 2019 roku i dotyczące leczenia zaawansowanego/rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 11. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym/rozszianym, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji z PD-L1 <50% (stan na: kwiecień 2024).

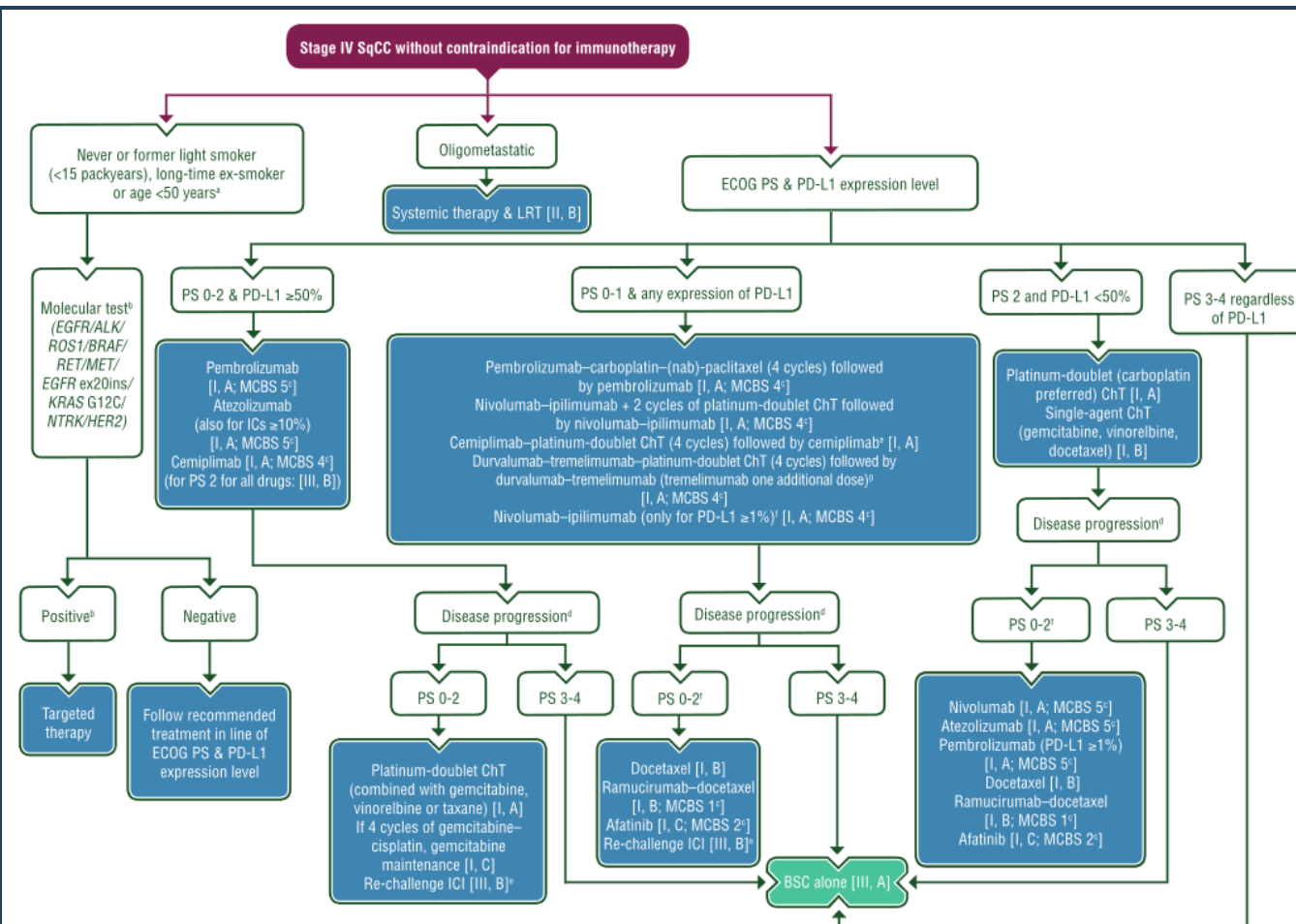
Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2021/2022 [9]	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji) oraz IIIB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B); ▪ leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A); ▪ u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A); ▪ u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A); ▪ schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A); ▪ nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A). ▪ u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A). <p><u>Leczenia niedrobnokomórkowego rozszianego raka płuca (IV stadium)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A); ▪ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> w ramach pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (I, A); ▪ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu <i>ALK</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (I, A); ▪ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu <i>ROS1</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej <i>ROS1</i> (II, A); ▪ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji genów <i>ALK</i> oraz <i>ROS1</i> w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab (I, A); ▪ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 niższą niż 50%, bez obecności mutacji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji genów <i>ALK</i> oraz <i>ROS1</i> i w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A); ▪ u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A). <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym, rozszianym rakiem płuc, bez mutacji aktywujących <i>EGFR</i> i <i>ALK</i>, ale z PD-L1 <50%.</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Jakość naukowych dowodów</u> 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 losowego doboru) III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u> A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C: Wskazania określone indywidualnie</p>
Europa	<p><i>European Society of Medical Oncology (ESMO) 2023 [23]</i></p>	<p><u>Zalecenia ogólne, dotyczące leczenia zaawansowanego/rozsiańego niedrobnokomórkowego raka płuc</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, stan sprawności chorego, choroby współistniejące i preferencje pacjenta [IV, A]; ▪ leczenie systemowe powinno być oferowane wszystkim pacjentom w IV stopniu zaawansowania ze stanem sprawności 0-2 [I, A]; ▪ na każdym etapie leczenia NDRP należy zdecydowanie zachęcać do zaprzestania palenia, ponieważ poprawia to rokowanie [II, A]; ▪ strategię leczenia pacjentów z chorobą skąpoprzerezutową należy omówić na początku w ramach wielodyscyplinarnej komisji ds. nowotworów [IV, A]; ▪ stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego raka niedrobnokomórkowego w dowolnej linii leczenia [I, A]. <p><u>Leczenie skojarzone pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego NDRP ze stanem sprawności 0-1, niezależnie od statusu PD-L1 i bez przeciwwskazań do immunoterapii [bez mutacji w genach ALK, EGFR, ROS1 itp.]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane są kombinacje chemioterapii na bazie platyny z inhibitorami anti-PD-(L1) względem samej chemioterapii na bazie platyny [I, A]; ▪ w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, opcje leczenia pierwszego rzutu chemioterapii+ICI obejmują pembrolizumab+pemetreksed+pochodną platyny [I, A; Skala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) wersja 1.1, wynik: 4], atezolizumab+bewacyzumab+paklitaksel-karboplatinę [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], atezolizumab+karboplatinę+nab-paklitaksel [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3] lub niwolumab+ipilimumab + dwa cykle chemioterapii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]; ▪ w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym opcje leczenia pierwszego rzutu chemioterapii+IC obejmują pembrolizumab+karboplatinę+(nab)-paklitaksel [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4] lub niwolumab+ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]; ▪ terapia cemiplimabem i dubletem pochodnych platyny (z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w przypadku histologii innej niż płaskonabłonkowa) [I, A] i durwalumabem+tremelimumabem+ dubletem pochodnych platyny [I, A] są opcjami zalecanymi niezależnie od histologii; ▪ niwolumab+ipilimumab jest opcją w leczeniu guzów z ekspresją PD-L1 ≥1%, niezależnie od histologii [I, A; ESMO-MCBS wersja 1.1 wynik: 4]; ▪ czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; ▪ w większości zarejestrowanych strategii czas leczenia ICI ograniczono do 2 lat, dlatego też można je odstawić po 2 latach [I, B]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza należy odradzać kontynuowanie leczenia niwolumabem+ipilimumabem po 2 latach [I, A]. <p><u>Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i stanem sprawności ≥2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u kwalifikujących się pacjentów ze stanem sprawności 2 należy rozważyć dublety na bazie platyny (najlepiej karboplatinę) [I, A];

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

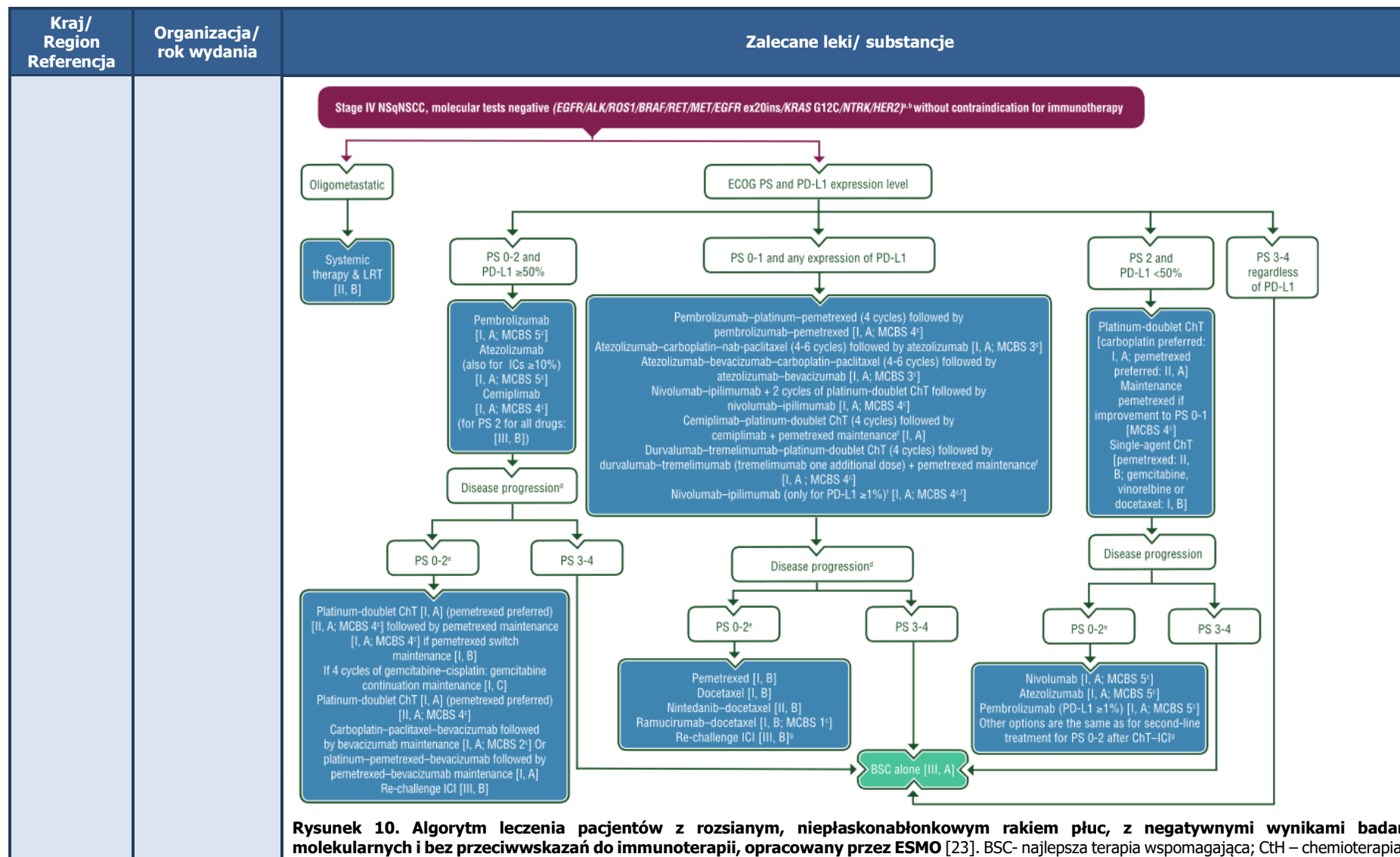


Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none">▪ jednolekowa chemioterapia z gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem [I, B] lub pemetreksedem (wyłącznie do rak niedrobnokomórkowy) jest opcją alternatywną [II, B];▪ nie ma obecnie wystarczających danych na temat stosowania ICI w monoterapii u pacjentów ze stanem sprawności 2, ale można rozważyć tę opcję leczenia [III, B];▪ pacjentom ze stanem sprawności 3-4 należy zaproponować najlepszą opiekę wspomagającą [III, A].



Rysunek 9. Algorytm leczenia pacjentów z rozsiałym, płaskonabłonkowym rakiem płuc, bez przeciwwskazań do immunoterapii opracowany przez ESMO [23]. BSC- najlepsza terapia wspomagająca; Cth – chemioterapia; ICI – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych; PS – stan sprawności w skali ECOG; RT - miejscowa terapia radykalna; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; SqNSCC – płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuc; mNDRP –przerzutowy (rozsiały) niedrobnokomórkowy rak płuc; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuc.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>ICI – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych; PS – stan sprawności w skali ECOG; RT - miejscowa terapia radykalna; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; NSqNSCC – niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca; mNDRP –przerzutowy (rozsiany) niedrobnokomórkowy rak płuca; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapia w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ze stanem sprawności 0-1, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, z bez mutacji genów (w tym EGFR, ALK itp.). oraz bez przeciwwskazań do immunoterapii</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych</i></p> <p><i>I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p><i>A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany.</i></p> <p><i>E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p>
USA	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024 [69]</p>	<p>Leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca zaawansowanego lub przerzutowego w subpopulacji z ekspresją PD L1 <50%:</p> <p>a) gruczolakorak, rak wielkokomórkowy, NDRP bez określonego podtypu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> - (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ Inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> - karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab (kategoria 1); - karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab; - niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); - niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); - tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (kategoria 1); - tremelimumab-actl + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed (kategoria 1); <p>przydatne w pewnych okolicznościach: pembrolizumab (kategoria 2B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontynuacja w ramach leczenia podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab (kategoria 2B); - pembrolizumab + pemetreksed (kategoria 1); - atezolizumab i bewacyzumab (kategoria 1);

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> - atezolizumab; - niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc ± pemetreksed (kategoria 1); - surwalumab ± pemetreksed <p style="text-align: center;">b) płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> - karboplatyna + (paklitaksel lub nab-paklitaksel) + pembrolizumab (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); ▪ inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> - niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1); - niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); - tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + nab-paklitaksel; - tremelimumab-actl + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina; <p style="margin-left: 20px;">przydatne w pewnych okolicznościach: pembrolizumab (kategoria 2B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontynuacja w ramach leczenia podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab; - niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc (kategoria 1); - durwalumab. <p><u>Leczenie I linii niedrobnokomórkowego raka płuca zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka, raka wielkomórkowego lub bez ustalonego podtypu (NOS) u chorych w stanie sprawności 0-1, i brakiem przeciwwskazań* do terapii inhibitorami PD-L1 lub PD-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (kategoria 1); - pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc/pemetreksed/(karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1) ▪ Inne zalecane: <ul style="list-style-type: none"> - atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1); - atezolizumab/karboplatyna/nab-paklitaksel związany z albuminą; - niwolumab/ipilimumab; - niwolumab/ipilimumab/pemetreksed/(karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); - cemiplimab-rwlc/paklitaksel/(karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1); - tremelimumab-actl/durwalumab/karboplatyna/nab-paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1); - tremelimumab-actl/durwalumab/(karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed (kategoria 1). <p>* przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub aktualne stosowanie leków immunosupresyjnych; Niektóre czynniki onkogenne (tj. delecja eksonu 19 <i>EGFR</i> lub rearanżacje L858R, ALK), gdyż wykazano, że wiąże się to z mniejszymi korzyściami ze stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1.</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>Wytyczne zalecają zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu + chemioterapii oparta na platynie jako opcje leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP – niezależnie od histologii i poziomu PD-L1 oraz z ujemnymi wynikami testów dotyczących mutacji genów (<i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>) jako „inną rekomendowaną opcją leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutowym NDRP”.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i kategorii rekomendacji</i> <i>Kategoria 1: wysoki poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2A: niższy poziom dowodów naukowych; jednolity konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2B: niższy poziom dowodów naukowych; konsensus ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria C: brak dowodów naukowych; poważna różnica zdań ekspertów NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca nowo zdiagnozowanego w stadium IV i nawrotowego</p> <p>Pacjenci z nowotworem płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa, dobrym stanem sprawności, bez krwioplucia ani innych krwawień w wywiadzie lub niedawnych zdarzeń sercowo-naczyniowych mogą odnieść korzyść z dodania bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny. Pacjenci z nowotworami z aktywną mutacją w eksonach 19 lub 21 genu <i>EGFR</i>, szczególnie ci z Azji Wschodniej, niepalący i chorzy na gruczolakoraka, mogą odnieść korzyść ze stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>EGFR</i>) jako alternatywy dla pierwszego lub chemioterapia drugiej linii. Pacjenci z nowotworami niosącymi translokację <i>ALK</i>, rearanżację <i>ROS1</i> lub fuzję <i>NTRK</i> mogą odnieść korzyść ze stosowania inhibitorów kinazy chłoniaka anaplastycznego (<i>ALK</i>), <i>ROS1</i> lub neurotroficznego kinazy tyrozynowej (<i>NTRK</i>) jako alternatywy dla chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu.</p> <p>Pacjenci z nowotworami wykazującymi ekspresję PD-L1 (>50% metodą immunohistochemiczną) po leczeniu pembrolizumabem mają lepszą przeżywalność. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii zawierającej karboplatynę i pemetreksed w leczeniu zaawansowanego raka płuca niepłaskonabłonkowego poprawia przeżycie niezależnie od ekspresji PD-L1 [Poziom dowodów A1].</p> <p>U pacjentów w IV stopniu zaawansowania lub nawracającym NDRP i ekspresją PD-L1 co najmniej 1% komórek nowotworowych, podstawowa immunoterapia skojarzona z niwolumabem i ipilimumabem zwiększa przeżycie całkowite (OS) [Poziom dowodów A1].</p> <p>Terapia systemowa drugiej linii niwolumabem, docetakselem, pemetreksedem lub pembrolizumabem w przypadku guzów z PD-L1-dodatnim poprawia także przeżycie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (którzy nie otrzymywali tego samego lub podobnego leku w leczeniu pierwszego rzutu) [Poziom dowodów A1].</p> <p>W wytycznych omówiono wyniki badania POSEIDON, dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu I linii pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [poziom dowodów: 1B].</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych</i> 1. <i>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)</i> i. <i>podwójnie zamaskowane</i> ii. <i>niezamaskowane</i> 2. <i>nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne</i> 3. <i>serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne</i> i. <i>populacyjne, kolejne serie przypadków</i></p>
	<p>National Cancer Institute (NCI) 2024 [73]</p>	

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>ii. kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)</p> <p>iii. nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).</p> <p><u>Istotność punktów końcowych</u></p> <p>A. całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego</p> <p>B. śmiertelność specyficzna dla przyczyn</p> <p>C. ocena jakości życia</p> <p>D. pośrednie surogaty</p> <p>i. przeżycie wolne od zdarzenia</p> <p>ii. przeżycie wolne od choroby</p> <p>iii. przeżycie wolne od progresji</p> <p>iv. wskaźnik odpowiedzi guza.</p>
Wielka Brytania	National Institute of Clinical Excellence (NICE) 2019 [aktualizacja 2023] [66]	<p>Postępowanie terapeutyczne w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca – kluczowe aspekty postępowania terapeutycznego przedstawiono graficznie</p> <p>Rysunek 11. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 <50%.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>Rysunek 12. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuc, bez mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 <50%.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu I linii pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>
Hiszpania	Spanish Society of Medical	Zidentyfikowano jedynie wytyczne opracowane w 2018 roku [68], w związku z czym odstąpiono od ich opisanie .

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
	<i>Oncology (SEOM)</i>	
USA	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) [70]</i>	<p>Zidentyfikowane wytyczne dotycząc leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowanie, bez mutacji kierujących (ang. driver alterations) tj. EGFR lub ALK – wszystkie na podstawie dowodów naukowych</p> <p><u>Niepłaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z ekspresją PD-L1 1-49%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - powinno się zaoferować pembrolizumab+karboplatynę+pemetreksed lub cemiplimab+karboplatynę+pemetreksed (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna); - można zaoferować atezolizumab+karboplatynę + nab-paklitaksel +/- bewacyzumab w przypadku braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab+2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować durwalumab+tremelimumab+chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - w przypadku pacjentów, którzy są nieodpowiedni lub odmówili zastosowania chemioterapii dubletowej pochodnymi platyny +/- anty-PD-(L)1, można zaproponować terapię anty-PD-1 (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). <p><u>Niepłaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z ekspresją PD-L1 <1% lub nieznaną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - można zaoferować pembrolizumab+karboplatynę+pemetreksed lub cemiplimab+karboplatynę+pemetreksed (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować atezolizumab+karboplatynę + nab-paklitaksel +/- bewacyzumab w przypadku braku przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab+2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować durwalumab+tremelimumab+chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). <p><u>Płaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z ekspresją PD-L1 1-49%:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - należy zaoferować pembrolizumab+karboplatynę+paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub cemiplimab+karboplatynę+paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab+2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować durwalumab+tremelimumab+chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - w przypadku pacjentów, którzy są nieodpowiedni lub odmówili zastosowania chemioterapii dubletowej pochodnymi platyny +/- anty-PD-(L)1, można zaproponować terapię anty-PD-1 (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). <p><u>Płaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z ekspresją PD-L1 <1% lub nieznaną:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - można zaoferować pembrolizumab+karboplatynę+paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub cemiplimab+karboplatynę+paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba);

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		- można zaoferować niwolumab+ipilimumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować niwolumab+ipilimumab+2 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba); - można zaoferować durwalumab+tremelimumab+chemioterapię opartą na pochodnych platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba).
Australia	Cancer Council Australia	Zidentyfikowano jedynie wytyczne opracowane przed 2019 rokiem, w związku z czym odstąpiono od ich opisanie.

ALK - kinaza anaplastycznego chłoniaka; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne wskazują, że terapia I linii rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzależniona od obecności specyficznych mutacji (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) i cech molekularnych guza (ekspresji PD-(L)1) [9], [23], [69], [73], [66], [70].

Standardowa terapia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji *EGFR* i mutacji *ALK* obejmuje schematy immunoterapii, mianowicie inhibitory immunologicznych punktów kontroli, tj. przeciwciała anti-PD-1/PD-L1 podawane w monoterapii (zalecane w wytycznych dotyczących leczenia PD-L1 \geq 50%) lub w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (zalecane w wytycznych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1) [9], [23], [69], [73], [66], [70]. Kombinacje chemioterapii na bazie platyny z inhibitorami anti-PD-(L1) są preferowane względem samej chemioterapii na bazie platyny [23].

Wymieniane w wytycznych schematy leczenia w populacji pacjentów z rozsialegim niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji *EGFR* i *ALK*, oraz *ROS1*, (w tym w subpopulacji z PD-L1 <50% lub w populacji niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1) obejmują:

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (z pemetreksedem w przypadku raka niepłaskonabłonkowego) [9], [23], [69], [73], [66], [70];
- niwolumab+ipilimumab + dwa cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny [23], [69], [73], [70];
- atezolizumab+bewacyzumab+paklitaksel-karboplatynę [23], [69], [66], [70], atezolizumab+karboplatynę +nab-paklitaksel [23], [69], [66], [70];
- cemiplimab i dublet pochodnych platyny (z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w przypadku histologii innej niż płaskonabłonkowa) [23], [69], [70];
- **durwalumab+tremelimumab+ chemioterapię opartą na pochodnych platyny [23], [69], [70];**
- chemioterapię (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną) - jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) [9], [23], [66], np. pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii, np. z chorobami immunologicznymi lub stanem sprawności powyżej 1.

Najnowsze międzynarodowe wytyczne ESMO 2023 [23], NCCN 2024 [69], ASCO 2023 [70] rekomendują zastosowanie terapii skojarzonej durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią jako jednej z opcji preferowanych w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, niezależnie od statusu PD-L1 (a więc również w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50%), z ujemnymi wynikami testów dotyczących mutacji genów (*EGFR* lub *ALK*) oraz bez przeciwwskazań do immunoterapii.

2.11. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Rak płuca pozostaje największym wyzwaniem w obszarze onkologii, pomimo ogromnego postępu jaki dokonał się zarówno w obszarze precyzyjnej diagnostyki jak i skutecznego leczenia. Wyniki terapii wciąż pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Pacjenci z rozsiałym (uogólnionym) rakiem płuca oraz pacjenci rakiem zaawansowanym (III stadium) z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, takiego jak radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia, jednocześnie z brakiem mutacji *EGFR* i *ALK* i ekspresją PD-L1 <50%, stanowią subpopulację o szczególnie niekorzystnym rokowaniu.

W przypadku chorych z rakiem płuca w Polsce priorytetem powinno być skuteczne i jak najmniej toksyczne leczenie wydłużające przeżycie, przy zachowaniu dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem. Jak dotychczas w Polsce, w leczeniu I linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji *EGFR* czy *ALK* refundowana jest jedynie terapia skojarzona niwolumabem+ipilimumabem+chemioterapią oparta na pochodnych platyny oraz terapia pembrolizumabem+ chemioterapią oparta na pochodnych platyny. **Należy zaznaczyć, że populacja pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) stanowi około 30% populacji z NDRP i w chwili obecnej ma dostęp (dzięki refundacji) do aż 3 schematów leczenia, podczas gdy większość populacji z NDRP (70% chorych) to pacjenci z niską ekspresją PD-L1 <50%, w przypadku których w leczeniu I linii refundowane są jedynie dwa ww. schematy leczenia, co ogranicza możliwość efektywnej indywidualizacji leczenia.**

Biorąc pod uwagę, że przy doborze opcji leczenia choroby uwzględnia się charakterystykę pacjenta, w tym jego stan sprawności, choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi zastosowanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%⁶, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK* [1].

⁶tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Wnioskowana interwencja jest zarejestrowana w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* lub mutacji w genie *ALK*. Należy zaznaczyć, że populacja analizowana w niniejszym wniosku stanowi zawężenie względem wskazań rejestracyjnych dla produktów leczniczego Imfinzi® i Imjudo®, do subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50% [2], [3].

Pozostałe wskazania do stosowania durwalumabu i tremelimumabu (niestanowiące przedmiotu wniosku) zestawiono w poniżej tabeli.

Tabela 12. Pozostałe zarejestrowane wskazania dla durwalumabu i tremelimumabu – niestanowiące przedmiotu wniosku.

Pozostałe zarejestrowane wskazania dla durwalumabu i tremelimumabu	
Durwalumab (Imfinzi®) [2]	Tremelimumab (Imjudo®) [3]
Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	Produkt leczniczy Imjudo w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym
Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	
Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych	
Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym	

3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA DURWALUMABU I TREMELIMUMABU

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodkowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin [2].

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [2].

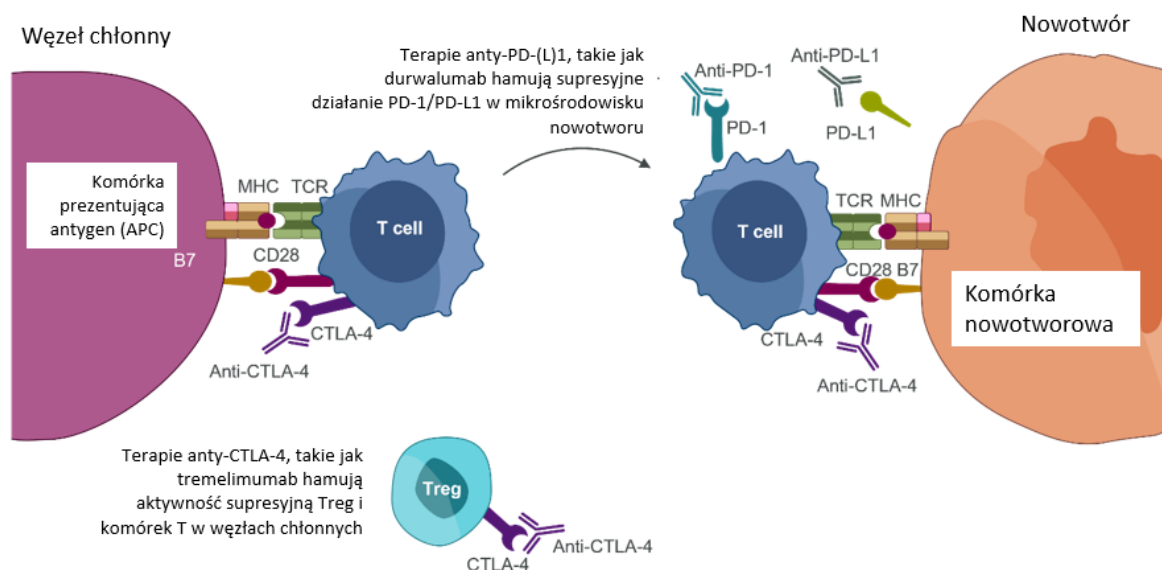
Wprowadzenie schematów leczenia anty-PD-(L)1 przyczyniło się do znacznej poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu z tradycyjną chemioterapią u pacjentów, z nowotworami bez aktywujących mutacji *EGFR* i mutacji ALK. Jednak same leki anty-PD-(L)1 stosowane w monoterapii są zalecane jedynie u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [9], [23]. Aby poprawić wyniki kliniczne w populacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w przypadku których same schematy leczenia anty-PD-(L)1 mogą nie zapewniać wystarczającej skuteczności, konieczne mogą być nowe strategie terapeutyczne wzmacniające aktywność limfocytów T poprzez synergistyczne lub addytywne hamowanie wielu punktów kontrolnych układu odpornościowego. Dowody przedkliniczne i kliniczne sugerują, że działanie przeciwnowotworowe po blokadzie PD-L1 jest wzmocnione przez niezbędne hamowanie antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*; CTLA-4) [84].

Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28 [3].

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego [3].

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego [2], [3].

Jednoczesne dodanie chemioterapii, która powoduje śmierć komórek nowotworowych i uwolnienie neoantygenów, może zwiększyć pobudzenie układu odpornościowego i na podstawie doświadczenia klinicznego, może być ważne dla wczesnej kontroli choroby [80], [84].



Rysunek 13. Mechanizm działania durwalumabu i tremelimumabu, opracowany na podstawie Buchbinder i wsp. 2016 [84].

CD-28 – kaster różnicowania 28; CTLA-4 – antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T; PD-1 – białko programowanej śmierci komórki 1; PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki typu 1; MHC - główny układ zgodności tkankowej; TCR - receptor komórek T; Treg – limfocyty T regulatorowe.

Szczegółowe dane dotyczące durwalumabu (produktu leczniczego Imfinzi®), tremelimumabu (produktu leczniczego Imjudo®) oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny odnoszące się między innymi do grupy farmakoterapeutycznej, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, środków ostrożności, numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie (w rozdziale 9.9).

3.2. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, względem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu (tj. IV stopniu zaawansowania), bez mutacji aktywującej *EGFR* i *ALK*, oceniano w rejestracyjnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie POSEIDON [2], [3], [80], [81]. Pacjenci nie otrzymywali wcześniej chemioterapii ani innej terapii systemowej w ramach leczenia NDRP w stadium rozsiewu. Przed randomizacją u pacjentów określono poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263). Stan sprawności według World Health

Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w chwili włączenia do badania wyniósł 0 lub 1.

Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynnika stratyfikującego jakim był poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (ang. *tumour cells*, TC) ($TC \geq 50\%$ w porównaniu z $TC < 50\%$), stadium choroby (stadium IVA lub stadium IVB, według 8. wydania American Joint Committee on Cancer) i typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy).

Pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej I, otrzymującej durwalumab w dawce 1 500 mg z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu podawano w tygodniu 16. wraz z 6. dawką durwalumab;
- grupy badanej II, otrzymującej durwalumab w dawce 1 500 mg i chemioterapię opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii;
- grupy kontrolnej, otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (CTH) co 3 tygodnie przez 4 cykle. Pacjenci mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle (łącznie 6 cykli po randomizacji), według wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją badacza [2], [3], [80], [81].

W tych 3 grupach terapeutycznych pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii w zależności od typu histologicznego:

- niepłaskonabłonkowy NDRP: pemetreksed 500 mg/m² pc. z karboplatiną AUC 5 - 6 lub cisplatiną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym;
- płaskonabłonkowy NDRP: gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatiną 75 mg/m² pc. Lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie;
- niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP: nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie [2], [3], [80], [81].

Skuteczność kliniczna

W badaniu POSEIDON wykazano statystycznie znamienne poprawę OS, jak i PFS po zastosowaniu leczenia durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów, bez względu na status ekspresji PD-L1 jak również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% (wyniki badania POSEIDON omówiono w aneksie, w rozdziale 9.8)

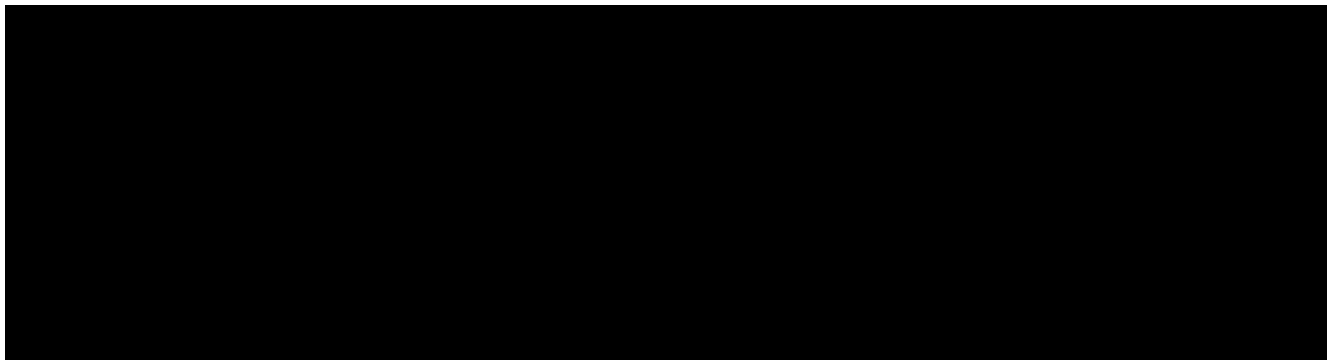
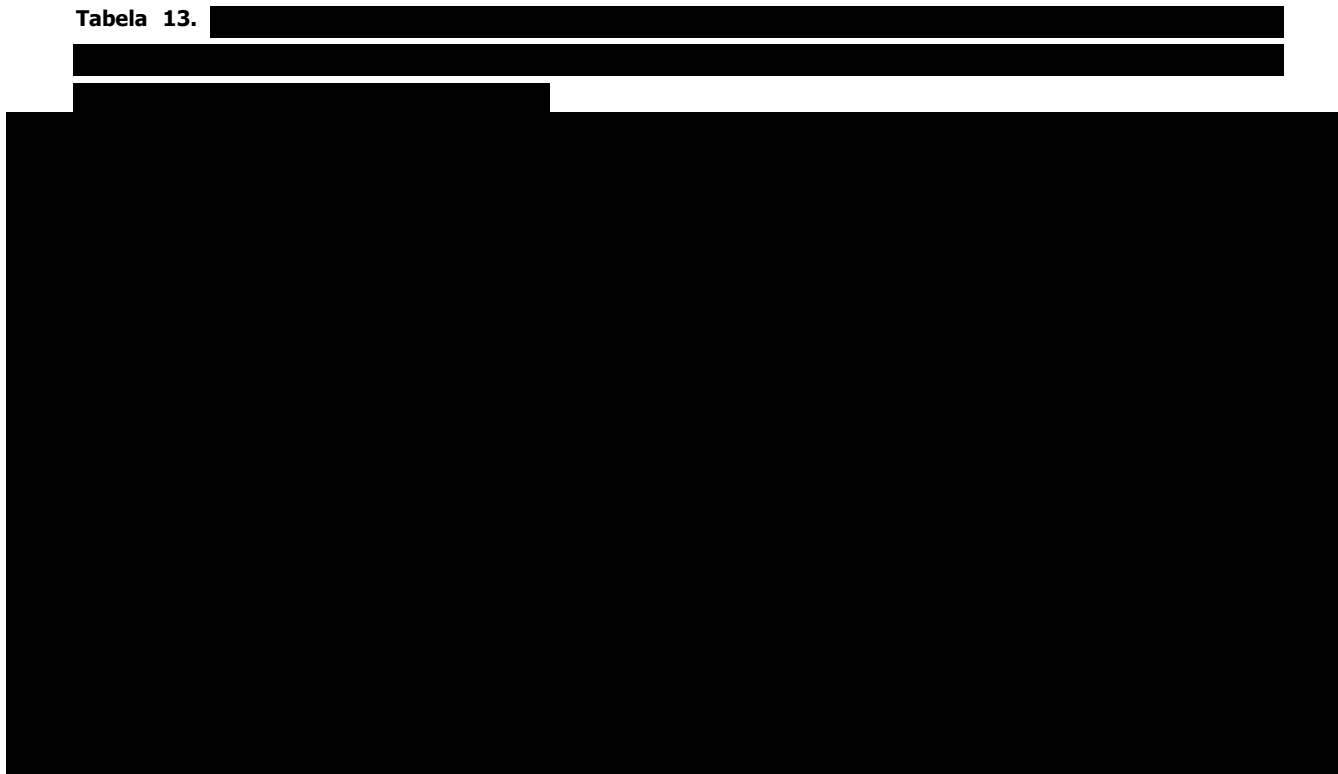


Tabela 13.



Profil bezpieczeństwa

W trakcie stosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią do najczęstszych:

- działań niepożądanych występujących u > 20% pacjentów należały: niedokrwistość, nudności, neutropenia, uczucie zmęczenia, wysypka, małopłytkowość i biegunka;
- działań niepożądanych stopnia nasilenia ≥ 3 . według NCI CTCAE, występujących > 2% pacjentów należały: neutropenia, niedokrwistość, zapalenie płuc, małopłytkowość, leukopenia, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, gorączka neutropeniczna, zapalenie jelita grubego oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej;
- prowadzących do zakończenia leczenia należały: zapalenie płuc i zapalenie jelita grubego;
- prowadzących przerwania leczenia durwalumabem należały: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, zapalenie płuc, zwiększenie aktywności transaminazy

asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zapalenie jelita grubego i zapalenie pęcherzyków płucnych [2], [3], [80].

Ze stosowaniem wnioskowanej interwencji związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym, które mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. W związku z powyższym należy stosować odpowiednie środki ostrożności i monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń [2], [3], [80].

Co niezwykle istotne, zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem oraz ze standardową chemioterapią względem samej chemioterapii wiąże się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem. Stosowanie wnioskowanej interwencji prowadziło do istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również wiązało się z większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, redukcją nasilenia bólu, zmniejszeniem intensywności nudności/wymiotów, zaparc.

Tabela 14.



Podsumowując, zastosowanie durwalumabu oraz tremelimumabu wraz ze standardową chemioterapią względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi w postaci wydłużenia PFS, OS oraz większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Efekty te są osiągalne z możliwą do

opanowania toksycznością i akceptowanym profilem bezpieczeństwa oraz bez negatywnego wpływu na jakość życia związaną za zdrowiem. [REDACTED]

Wprowadzenie kolejnej opcji leczenia dla pacjentów z wnioskowanej populacji wpisuje się w cele Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030, która ma za zadanie poprawę organizacji systemu opieki onkologicznej oraz zwiększenie inwestycji w profilaktykę, zasoby ludzkie i innowacje [71], [72]. Ponadto wnioskowana interwencja jest wymieniana jako jedna z zalecanych opcji do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez najnowsze międzynarodowe wytyczne ESMO 2023 [23], NCCN 2024 [69], ASCO 2023 [70].

4. KOMPATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej tj. durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK*, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [56] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [57], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Według zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [57], podobnie, komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku [56] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [9], [23], [69], [73], [66], [70] i praktyką kliniczną w Polsce [4], [20] terapia I linii rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzależniona od obecności specyficznych mutacji (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) i cech molekularnych guza (ekspresji PD-(L)1).

W przypadku pacjentów z:

- mutacjami aktywującymi *EGFR* stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR* (*EGFR*-TKI), spośród których w Polsce refundowane są: afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib [66];
- rearanżacjami *ALK* stosuje się inhibitory *ALK*, spośród których w Polsce refundowane są: alektynib, brygatynib, loratynib i kryzotynib;
- rearanżacjami *ROS1*, spośród których w Polsce refundowane są: kryzotynib i entrektynib.

Biorąc pod uwagę, że populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji *EGFR* lub *ALK*, z grona komparatorów wykluczono wszystkie refundowane w Polsce *EGFR*-TKI oraz inhibitory *ALK*.

Ponadto z grona komparatorów wykluczono także kryzotynib i entrektynib, ponieważ preparaty te stosowane są jedynie u pacjentów z rearanżacjami *ROS1*, natomiast kryterium kwalifikacji do zastosowania wnioskowanej interwencji stanowi wykluczenie mutacji *ROS1*.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja będzie docelowo stosowana w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%, z grona komparatorów wykluczono schematy leczenia stosowane i refundowane w Polsce jedynie w subpopulacji z PD-L1 ≥50% [4], tj. pembrolizumab, atezolizumab oraz cemiplimab stosowane w monoterapii.

W wytycznych praktyki klinicznej [9], [23], [69], [73], [66], [70], w ramach leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca z **ekspresją PD-L1 <50% zalecana jest immunoterapia stosowana wraz z chemioterapią. W Polsce refundowane są następujące opcje:**

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle).

Refundowane wskazania dla ww. opcji są zbieżne z rozpatrywanym wskazaniem dla wnioskowanej interwencji – należy zaznaczyć, że **durwalumab stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny miałby być docelowo dodany jako kolejna opcja farmakologiczna w programie lekowym B.6, z analogicznymi kryteriami kwalifikacji do leczenia jak w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią**

opartą o pochodne platyny oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (z lub bez pemetreksedu, w zależności od podtypu histologicznego).

W związku z powyższym opcje te będą stanowiły komparatory dla wnioskowanej interwencji. Dokonując wyboru strategii terapeutycznej w zakresie rodzaju immunochemioterapii lekarz decyduje czy u danego pacjenta bardziej odpowiednie będzie zastosowanie pojedynczej immunochemioterapii (tj. pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1) czy też podwójnej immunochemioterapii (tj. niwolumabu + ipilimumabu), a więc zbieżnej strategii terapeutycznej jak w przypadku wnioskowanego skojarzenia.

Biorąc pod uwagę, że schemat leczenia podwójną immunoterapią, tj. niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, podobnie jak wnioskowana interwencja, zawiera przeciwciała skierowane przeciwko PD-L1 oraz przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4, to będzie on stanowił główny komparator dla durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z największym prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną interwencję). Z kolei schematy zawierające pojedynczą immunoterapię, tj. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny a także pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, będą stanowiły dodatkowe komparatory, gdyż będą z mniejszym prawdopodobieństwem zastępowane przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji. Immunochemioterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu w aktualnie refundowanym zakresie wskazań jest finansowana od stycznia 2021, natomiast podwójna immunochemioterapia z wykorzystaniem niwolumabu i ipilimumabu od stycznia 2023, więc do momentu objęcia finansowaniem wnioskowanego wskazania dla durwalumabu+tremelimumabu+CTH dojdzie już do ustabilizowania się podziału rynku pomiędzy tymi dwoma strategiami terapeutycznymi: pojedynczą immunochemioterapią i podwójną immunochemioterapią. Schemat farmakoterapii z pembrolizumabem stanowi zatem tylko i wyłącznie komparator pomocniczy ze względu na zbieżność kryteriów włączenia, a nie ze względu na bycie realną alternatywą dla wnioskowanej interwencji.

Z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono stosowanie samej chemioterapii (w tym opartej na pochodnych platyny) ponieważ, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, jest ona stosowana w przypadku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii, w tym np. u pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 2 (lub więcej) w skali EGOG [23] czy też u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi [9], [23].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 15. Podsumowanie wyboru komparatorów dla terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu.

Terapia rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej interwencji	Kluczowe informacje o zasadności uwzględnienia jako komparatora dla wnioskowanej interwencji	Decyzja odnośnie wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji
Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (<i>EGFR</i> -TKI) – refundowane w Polsce - afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib	Inna populacja - leki te są stosowane tylko u pacjentów z mutacjami aktywującymi <i>EGFR</i>	NIE
Inhibitory ALK – refundowane w Polsce - alektynib, brygatynib, loratynib i kryzotylinb	Inna populacja - leki te są stosowane tylko u pacjentów z rearanżacjami ALK	NIE
Refundowane w Polsce - kryzotylinb i entrektylinb	Inna populacja - leki te są stosowane tylko u pacjentów z rearanżacjami ROS1	NIE
Refundowane w Polsce - pembrolizumab, atezolizumab oraz cemiplimab stosowane w monoterapii	Inna populacja - stosowane i refundowane w Polsce jedynie w subpopulacji z PD-L1 ≥50%	NIE
Refundowany w Polsce - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle)	Refundowane wskazania dla tych schematów są zbieżne z rozpatrywanym wskazaniem dla wnioskowanej interwencji – należy zaznaczyć, że durwalumab stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny miałby być docelowo dodany jako kolejna opcja farmakologiczna w programie lekowym B.6, z analogicznymi kryteriami kwalifikacji do leczenia jak w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (z lub bez pemetreksedu, w zależności od podtypu histologicznego).	TAK – jako główny komparator (podobnie jak wnioskowana interwencja, zawiera przeciwciało skierowane przeciwko PD-L1 oraz przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4, dlatego z największym prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną interwencję)
Refundowany w Polsce: - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym; - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu)		TAK, jako dodatkowy komparator (będą z mniejszym prawdopodobieństwem zastępowane przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji)
Sama chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Inna populacja - stosowana w przypadku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii, w tym np. u pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 2 (lub więcej) w skali EGOG [23] czy też u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, a więc w innej subpopulacji niż wnioskowana	NIE

Podsumowując, najbardziej odpowiednimi interwencjami alternatywnymi (komparatorami) do porównania z interwencją wnioskowaną, tj. terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu⁷, z ekspresją PD-L1 < 50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu ALK, będą:

- **główną** – podwójna immunochemioterapia - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle);

⁷ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

- **dotatkowymi** – pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab w skojarzeniu z:
 - pemetrekselem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu).

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizach klinicznej i ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia I linii u chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS);
 - przeżycie całkowite (OS);
 - przeżycie wolne od drugiej kolejnej progresji choroby [lub zgonu] (PFS2);
 - wskaźnik przeżyć wolnych od progresji choroby czy wskaźniki przeżycia całkowitego w określonych punktach czasowych okresu obserwacji;
 - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
 - odpowiedź na leczenie (w tym obiektywna, całkowita, częściowa);
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - zgon z jakichkolwiek przyczyn;
 - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej, definiowany jest jako czas od randomizacji pacjenta do jego zgonu. Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem

jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [86].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [86], [87], [88]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [85] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [86]. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*; BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [90].

Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywołanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku [89]. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami nie kwalifikują się do leczenia mającego na celu wyleczenie [91], jakość życia również stosowny parametr podczas oceny efektywności terapii przeciwnowotworowych [89]. Przydatnymi narzędziami do oceny jakości życia jest kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka składający się z 30 pozycji (pytań) (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire*; EORTC-QLQ-30) oraz jego moduł QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13-item*) dedykowany specyficznie chorym z rakiem płuca [92]

Ocena odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania również stanowi istotny punkt końcowy do oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowych. Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, stabilizacja choroby lub progresja choroby) oceniana jest zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie RECIST wersji

1.1. W badaniach często ocenia się wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie [55].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej analizowanego schematu leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPparatorY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Przeszukano stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [93] w celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny) oraz komparatorów, stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1) <50%, przy jednoczesnym braku mutacji *EGFR* lub mutacji genu *ALK*.

Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (lub ogólnie niepłaskonabłonkowego raka płuca) (stan na: kwiecień 2024).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	Brak opinii [93]	Brak rekomendacji [93] Imjudo® (tremelimumab) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako jeden z 20 technologii lekowych został zakwalifikowany na listę do oceny w ramach technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024. Nr: WS.425.4.2024 [94]

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Komparator: niwolumab+ipilimumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2021 z dnia 10 maja 2021 roku [95]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yervoy (ipilimumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459, • Yervoy (ipilimumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442, w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki powinny być dostępne w ramach istniejącej grupy limitowej i powinny być wydawane bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii. Rada zgłasza następujące uwagi do programu lekowego - konieczne jest dodanie do procesu kwalifikacji i monitorowania leczenia. Takie działania pozwoli efektywnie monitorować jedno z kryteriów wyłączenia z programu 	<p>Ostatecznie nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024 roku [94]</p> <p>Rekomendacja nr 51/2021 z dnia 11 maja 2021 r. [96]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 40 ml, kod EAN: 05909990872459, • Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05909990872442, we wskazaniu: w skojarzeniu z niwolumabem oraz chemioterapią w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, na dotychczas proponowanych warunkach. 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.
<p>Komparator: pembrolizumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku [97]</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia [w dalszej części doprecyzowano, że wskazanie obejmowało pacjentów z PD-L1 <50%].</p>	<p>Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r.[98]</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia [w dalszej części doprecyzowano, że wskazanie obejmowało pacjentów z PD-L1 <50%]</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku [99]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i <1%. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 \geq 50%. Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego – wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.</p>	<p>w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Rekomendacja nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. [100]</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 \geq50%.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 r. [101]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: \geq 50%, 1-49% oraz < 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 –pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p>W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu z aktualnie refundowanymi terapiami oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. [102]</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% była pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 \geq 50% była negatywna. W uzasadnieniu wskazano na wykazaną w AKL przewagę kliniczną ocenianej terapii względem komparatora w subpopulacjach PD-L1 <1% i PD-L1 1-</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		49%, oraz brak przewagi klinicznej względem komparatora w subpopulacji PD-L1 ≥ 50%
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. [103]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu z docetakselem oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. [104]</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była negatywna. W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na ograniczenia analizy klinicznej obniżające jej wiarygodność oraz nieefektywność kosztową i ograniczenia analizy ekonomicznej. Wskazano, że zaproponowany RSS nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza budżetu na refundację wnioskowanej technologii.</p>
	<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r. [105]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność, poprawę jakości życia i zadowalającą tolerancję terapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r. [106]</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była pozytywna pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. W uzasadnieniu powołano się głównie na skuteczność i zadowalającą tolerancję leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r. [107]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie ww. technologii</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r. [108]</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była negatywna. Prezes Agencji podtrzymał stanowisko oraz argumentację z</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	medycznej pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia. W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność terapii pembrolizumabem wobec docetakselu oraz fakt, że pembrolizumab byłby jedynym refundowanym lekiem immunoterapeutycznym w tym wskazaniu.	rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. (opisaną powyżej).

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Jak dotychczas (kwiecień 2024 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadziła ocenę stosowania tremelimumabu w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK, w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyn w ramach kwalifikacji do listy technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, przy czym ostatecznie nie został on uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2024, proponowanych do refundacji w ramach tego instrumentu [94].

W przypadku komparatora głównego, tj. terapii skojarzonej niwolumabem, ipilimumabem oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny Rada Przejrzystości [95] odniosła się pozytywnie odnośnie finansowania w leczeniu niepłaskonabłonkowego raka płuca, natomiast Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą rozpatrywanego wskazania [96].

Komparator dodatkowy, tj. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny był wielokrotnie oceniany przez AOTMiT w różnych wskazaniach dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Podczas ostatniej oceny w 2020 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko odnośnie jego finansowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1% [99], Prezes AOTMiT również wydał pozytywną rekomendację w tym zakresie [100].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny) oraz komparatorów, stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1) <50%, przy jednoczesnym braku mutacji *EGFR* lub mutacji genu *ALK*.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania* (stan na: kwiecień 2024).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu [109]	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [110] Agencja zarekomendowała finasowanie niwolumabu+ipilimumabu+CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV, bez mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> .	Listopad 2020
	Komparator: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywne rekomendacje [111]-[113] Agencja zarekomendowała finasowanie pembrolizumabu+pochodnej platyny+pemetreksedu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, bez mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> , w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG.	2018-2020
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu [114]	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [115] Agencja zaleca refundację niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii opartej na pochodnej platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> , pod warunkiem poprawy opłacalności terapii do akceptowalnego poziomu.	Marzec 2021

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Data wydania decyzji
	Komparator: pembrolizumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywne rekomendacje [116]-[117] Agencja zarekomendowała finasowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, (w tym w subpopulacji z PD-L1 <50%), a także w skojarzeniu z pochodną platyny i pemetreksedem w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego, pod warunkiem poprawy opłacalności terapii do akceptowalnego poziomu.	2019-2020
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Postępowanie zawieszone [118] (z uwagi, iż podmiot odpowiedzialny przestał ubiegać się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez MHRA)	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Negatywna rekomendacja [119] Agencja nie rekomenduje finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii dubletowej pochodną platyny, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu nieleczzonego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych pacjentów bez mutacji <i>EGFR</i> ani <i>ALK</i> .	Wrzesień 2021
	Komparator: pembrolizumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [120] Agencja rekomenduje finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jako opcję leczenia nieleczzonego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, tylko jeśli ich nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 od 0% do 49%, ≥50% lub więcej i wymagają pilnej interwencji klinicznej.	Luty 2022
		Pozytywna rekomendacja [121] Agencja rekomenduje finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią pochodnymi platyny jako opcję leczenia nieleczzonego, przerzutowego, niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych bez mutacji <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> . Leczenia przerywa się po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub w przypadku progresji choroby.	Marzec 2021
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu [122]	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Negatywna rekomendacja [123] Agencja nie rekomenduje finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii na bazie platyny jako leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w	Grudzień 2021

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Data wydania decyzji
		nowotworach nie występuje uwrażliwiająca mutacja <i>EGFR</i> ani translokacja ALK.	
	Komparator: pembrolizumab+ chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywne rekomendacje [124]-[125] Agencja zarekomendowała finasowanie pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, w tym w subpopulacji z PD-L1 <50%, a także w skojarzeniu z pochodną platyny i pemetreksedem w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego	2019
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu [126]	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Agencja nie przeprowadzała własnej oceny [127] zastosowania niwolumab+ipilimumabu+chemioterapii w terapii wcześniej nieleczonych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [119]	-
	Komparator: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Agencja nie przeprowadzała własnej oceny [128], [129] zastosowania pembrolizumabu+chemioterapii w terapii wcześniej nieleczonych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [120], [121]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu [130]	-
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Negatywna rekomendacja [131] Agencja nie zarekomendowała finasowania niwolumabu+ipilimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których w nowotworach nie występuje uczulająca mutacja <i>EGFR</i> ani translokacja ALK. Nie zalecono opracowania pełnego raportu HTA.	Kwiecień 2021
	Komparator: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [132] Agencja zaleca, aby finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią pochodnymi platyny i pemetreksedem w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca, było rozważane w ramach refundacji, jeśli zostanie poprawiona opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami,	Sierpień, marzec 2019

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Data wydania decyzji
		agencja zalecała przygotowanie pełnego raportu HTA [133]. W wyniku poufnych negocjacji rozpatrywane wskazanie zostało zrefundowane w 2021 roku.	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [134] Agencja zarekomendowała finasowanie tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami bez u mutacji genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> .	Sierpień 2023
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [135] Agencja pozytywnie zarekomendowała refundację niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny, jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których w nowotworach nie występuje uczulająca mutacja <i>EGFR</i> ani translokacja <i>ALK</i> .	Czerwiec 2021 (rekomendacja podtrzymana w 2022 roku)
	Komparator: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [136]-[137] Agencja zarekomendowała finasowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych (w stanie sprawności w skali ECOG 0-1) a także w skojarzeniu z pochodną platyny i pemetreksedem w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego	2019
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Interwencja wnioskowana: durwalumab (Imfinzi®)+tremelimumab (Imjudo®)+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [138]-[139] Agencja zarekomendowała finasowanie tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami bez u mutacji genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> (w tym w subpopulacji z PD-L1 <50%)	Październik 2023
	Komparator: niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Nie oceniano w rozpatrywanym wskazaniu	-
	Komparator: pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Pozytywna rekomendacja [141]-[142] Agencja zarekomendowała finasowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, w tym w subpopulacji z PD-L1 <50%, a także w skojarzeniu z pochodną platyny i pemetreksedem w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego	2019

*w przypadku komparatorów uwzględniano również rekomendacje dotyczące populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez określenia stopnia ekspresji PD-L1. *EGFR* – gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Spośród światowych agencji oceny technologii medycznych, na zasadność stosowania i finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu I linii pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji *EGFR* i *ALK*, w tym w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <50%, wskazały: francuska HAS [134] i niemiecka G-BA [138]-[139]. Pozostałe agencje nie rozpatrywały zasadności refundacji wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.

W przypadku komparatorów (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1) stosowanych w terapii I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji *EGFR* i *ALK*:

- odnośnie zastosowania niwolumabu+ipilimumabu oraz chemioterapii następujące agencje wydały pozytywne rekomendacje: australijska PBAC [110], kanadyjska CADTH [115], podczas gdy negatywne rekomendacje wydały agencje: brytyjska NICE [119], francuska HAS [135], szkocka SMC [123], irlandzka NCPE [131];
- odnośnie zastosowania pembrolizumabu + chemioterapii (z pemetreksedem w przypadku raka niepłaskonabłonkowego) następujące agencje wydały pozytywne rekomendacje: australijska PBAC [111]-[113], kanadyjska CADTH [116]-[117], brytyjska NICE [120], [121], szkocka SMC [124]-[125], irlandzka NCPE [132], francuska HAS [136]-[137], niemiecka G-BA [141]-[142].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla wnioskowanej interwencji (durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny) program lekowy B.6 LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)“.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf
- [3] Charakterystyka Produktu Leczniczego Imjudo® (tremelimumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_pl.pdf
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (kwiecień 2024).
- [5] ChPL Opdivo (niwolumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf
- [6] ChPL Yervoy (ipilimumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf
- [7] ChPL Keytruda (pembrolizumab) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
- [8] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 - aktualizacja 17.05.2019. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/63212/47594
- [9] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2022 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf
- [10] Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.
- [11] Dutkowska A, Antczak A. Nowoczesne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Medycyna po Dyplomie 2018, styczeń; 39-48. <https://podyplomie.pl/medycyna/29553,nowoczesne-leczenie-niedrobnokomorkowego-raka-pluca>
- [12] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2019, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C34.0> (luty 2024).
- [13] Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2020; (<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>).
- [14] Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. Acta Haematologica Polonica 2012; 43 (2a): 132–145
- [15] Chmielik E, Paul J, Simek J. Znaczenie ekspresji PD-1/PD-L1 w nowotworach. Onkologia po Dyplomie, 2017, 03 <https://podyplomie.pl/onkologia/27307,znaczenie-ekspresji-pd-1-pd-l1-w-nowotworach>
- [16] Piórek A, Zaborowska-Szmit M. Atezolizumab — PD-L1 inhibitor in non-small-cell lung cancer [Atezolizumab — inhibitor PD-L1 w niedrobnokomórkowym raku płuca]. Oncol Clin Pract 2017; 13: 211–215.
- [17] Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. Annals of Global Health. 2019; 85(1): 8, 1-16.
- [18] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249.
- [19] Raport – sytuacja pacjenta z nowotworem płuca – aktualne wyzwania. Warszawa, Styczeń 2020.
- [20] Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Rak Płuca -2021. Leczenie farmakologiczna, Warszawa, czerwiec 2021.
- [21] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, i wsp. Nowotwory płuca, opłucnej oraz śródpiersia. Oncol Clin Pract 2019; 15.
- [22] Goldstraw P CK, Crowley J i wsp. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2016;11:39-51.

- [23] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J i wsp. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2023, 34(4): 358-376.
- [24] <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-objawy#page-main-image> (luty 2024)
- [25] https://www.agilent.com/cs/library/packageinsert/public/P03928PL_05.pdf (luty 2024)
- [26] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10(4): 199–211.
- [27] Rak płuca- standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Warszawa, maj 2015. http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Rak%20p%C5%82uca_standardy%20diagnostyki%20i%20leczenia%20w%20Polsce.pdf
- [28] http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (luty 2024)
- [29] <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1>. (luty 2024).
- [30] Papillon-Cavanagh S, Doshi P, Dobrin R i wsp. STK11 and KEAP1 mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort. *ESMO Open* 2020;5:e000706.
- [31] European Society for Medical Oncology. European Commission Approves Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patient with Metastatic NSCLC whose Tumours have High PD-L1 Expression with No EGFR or ALK Positive Tumour Mutations. Available at: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/european-commission-approves-pembrolizumab-for-first-line-treatment-of-patients-with-metastatic-nslc-whose-tumours-have-high-pd-l1-expression-with>
- [32] Thakur MK GS. Predictive and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;37:760-770.
- [33] Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB i wsp. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology* volume 18, pages 345–362 (2021).
- [34] AWA Keytruda
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AWA/131_awa_4331_34_keytruda_bip_2019.08.14.pdf
- [35] http://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php; http://www.onkonet.pl/dl_rakpluca2.php#menu52 (luty 2024).
- [36] Domagała-Kulawik J. Rak płuca jako problem zdrowia publicznego. *Public Health Forum* 2015; 2: 133-139.
- [37] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (luty 2024).
- [38] Raport Narodowego Instytutu Onkologii. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf>
- [39] Krajowy Rejestr Nowotworów. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2021 ROKU. Ministerstwo Zdrowia, warszawa 2023. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf
- [40] Tepmetko (tepotynib). Opracowanie analityczne.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/28_Tepmetko_reoptr.pdf
- [41] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AWA/2023_03_30_OT_AWA_Lumykras_raport_dokreslone_REOPTR.pdf
- [42] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-162023iv,6635.html>
- [43] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [44] Knetki-Wroblewska M, Wiś niewski P, Szatkowska-Tomczyk A i wsp. Does age affect PD-L1 expression? Results of a single-center analysis of a large cohort of patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2023; 18; 4S <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2823%2900460-4>
- [45] Krawczyk P, Ramlau R, Chrostowska-Wynimko J i wsp. The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 61-68.
- [46] Global Cancer Observatory. Cancer Today. Lung Fact Sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
- [47] Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol.* 2021 Apr 24; 12(4): 217–237.
- [48] Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, i wsp. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Journal of Clinical Pathology* 2022;75:193-200.

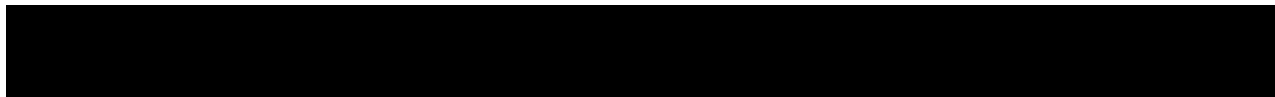
- [49] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, i wsp. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of National Cancer Institute* 2005;97:339-46.
- [50] Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *American Journal of Cancer Research* 2015;5:2892-911.
- [51] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, i wsp. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4247-53.
- [52] Diotel M, Savelov N, Salanova R, i wsp. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer* 2019;134:174-179.
- [53] Kruk A, Książek J. Analiza jakości życia chorych operowanych na raka płuca. *Problemy Pielęgniarstwa* 2017; 25(3): 161-167.
- [54] Gajewska N, Szadowska-Szlachetka Z, Rząca MS i wsp. Jakość życia pacjentów leczonych systemowo z powodu raka płuca. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016; 6(12): 520-535.
- [55] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331-335.
- [56] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku.
- [57] 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-splniac-analizy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html](https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-splniac-analizy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html) (luty 2024).
- [58] Raport „Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuca w Polsce” przygotowany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.
- [59] Buja S, Rivera M, De Polo A i wsp. Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thoracic Cancer*, 12(2021) 13–20.
- [60] Tan VS, Tjong MC, Chan WC i wsp. Pain and Interventions in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Province-Wide Analysis. *Curr Oncol.* 2023 Mar; 30(3): 3461–3472.
- [61] Billings NE, Tromp V, van den Hurk CJ i wsp. Health-Related Quality of Life and Survival in Metastasized Non-Small Cell Lung Cancer Patients with and without a Targetable Driver Mutation. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep; 13(17): 4282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428358/>
- [62] Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. HealthQuest. Warszawa. Styczeń 2016.
- [63] Globocan 2020; Poland.
- [64] Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020, Warszawa 2019. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Stopnie_zaawansowania_leczenie_i_przezycia-2014-2016.pdf
- [65] Chouaid C, Danson S, Andreas S i wsp. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-316.
- [66] Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122] Published: 28 March 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/interactive-pdf-of-all-treatment-pathways-for-squamous-and-nonsquamous-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-11189888174>
- [67] ToSięLeczy. Opinie pacjentów nt. opieki i leczenia raka płuca w Polsce - wnioski i rekomendacje. Warszawa, luty 2022. https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/02/Raport-Rak-Pluca-TSL-2022_wersja_light.pdf

- [68] Majem M, Juan O, Insa A, i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21: 3–17.
- [69] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024 — February 9, 2024
- [70] ASCO Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3 <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.23.02746>
- [71] <https://www.onkonet.pl/pdfs/Krajowe%20profile%20dotycz%C4%85ce%20nowotwor%C3%B3w%20Polska%202023.pdf>
- [72] Ministerstwo Zdrowia. Narodowa Strategia Onkologiczna. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso> (luty 2024)
- [73] National Cancer Institute https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484855_toc (luty 2024).
- [74] Amin MB, Edge S, Greene F, i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*: Springer International Publishing, 2017. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388> (luty 2024).
- [75] Lee Y-H, Hu Ch-Ch, Humphris G. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early-stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association* 119.6 (2020): 1101-1108.
- [76] Leighl NB, Laurie SA, Goss GD i wsp. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022 Mar;17(3):434-445.
- [77] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.
- [78] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
- [79] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M i wsp. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211.
- [80] Johnson MJ, Cho BC, Luft A i wsp. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227.
- [81] Peters S, Cho BC, Luft A i wsp. LBA3 Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first line (1L) metastatic NSCLC (mNSCLC): 5-year (y) overall survival (OS) update from the POSEIDON study. *Immuno-Oncology and Technology* 2023 20 Supplement Article Number 100693.
- [82] Garon EB, Cho BC, Luft A i wsp. Patient-reported outcomes with durvalumab, with or without tremelimumab, plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer (POSEIDON). *Lung Cancer.* 2023 Dec;186:107422.
- [83] Astra Zeneca. Clinical Study Report. Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON) 06 September 2021 (oraz załączniki: Clinical Study Report Addendum 25 May 2022 oraz Clinical Study Report Addendum 16 January 2024) [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]
- [84] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American Journal Clinical Oncology* 2016;39:98-106.
- [85] Komisja Europejska – Rejestr Produktów Leczniczych; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>
- [86] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
- [87] Lebwahl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J.* 2009; 15(5): 386-394.

- [88] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [89] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
- [90] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [91] Osowiecka K, Rucińska M, Kaźarnowicz A, Nawrocki S. Przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych napromienianiem w latach 2003–2006 w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2015; 65(1), 14–22. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2015.0003/28485
- [92] Osoba D, Rodrigues G, Myles J i wsp. Pater, Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, *J. Clin. Oncol.* 16 (1998) 139–144.
- [93] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <http://bipold.aotm.gov.pl/> kwiecień 2024).
- [94] AOTMiT TLI
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%204%202023%20TLI%20Tremelimumab%20AstraZeneca%20BIP_REOPTR.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/2024%2003%2015%20BP.425.1.2024%20Wykaz%20TLI%20IV-sig.pdf
- [95] AOTMiT RP
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/038/SRP/U_20_119_10052021_s_52_Yervoy_ipilimumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf
- [96] AOTMiT Prezes https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/038/REK/BP_RP_51_2021_Yervoy_REOPTR.pdf
- [97] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/ORP/u_26_196_200629_o_157_keytruda_pembrolizumab.pdf
- [98] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/REK/RDTL_77_2020_Keytruda_zaczerniona.pdf
- [99] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/REK/RP_7_2020_Keytruda.pdf
- [100] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/SRP/U_4_27_200127_s_7_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf
- [101] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/SRP/U_34_346_190826_s_76_KEYTRUDA_pembrolizumab_w_ref_zacz.pdf
- [102] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/REK/RP_73_2019_Keytruda.pdf
- [103] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/SRP/U_1_2_170109_stanowisko_2_Keytruda_w_ref.pdf
- [104] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf
- [105] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/SRP/U_24_208_170619_stanowisko_61_Keytruda_50mg_art_35.pdf
- [106] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf
- [107] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/SRP/U_48_532_stanowisko_147_Keytruda_art_35.pdf
- [108] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/REK/RP_Keytruda_81_2017_KW.pdf
- [109] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (kwiecień 2024).
- [110] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/nivolumab-ipilimumab-psd-nov-2020.pdf>
- [111] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/pembrolizumab-nsclc-psd-november-2018.pdf>
- [112] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pembrolizumab-nsclc-psd-july-2019.pdf>
- [113] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/pembrolizumab-melanoma-nsclc-psd-march-2020.pdf>

- [114] CADTH <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports> (kwiecień 2024)
- [115] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10218Nivolumab-IpilimumabNSCLC_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_redact%20Post04Mar2021_final.pdf
- [116] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10176PembrolizumabSQ-NSCLC_fnRec_NOREDACT_ApprovedbyChair_Post_03Jan2020_final.pdf
- [117] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf
- [118] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10422>
- [119] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724/chapter/1-Recommendations>
- [120] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta770/chapter/1-Recommendations>
- [121] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/chapter/1-Recommendations>
- [122] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>
- [123] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6586/nivolumab-opdivo-final-december-2021docx-for-website.pdf>
- [124] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4717/pembrolizumab-keytruda-nscl-nscl-final-august-2019-for-website.pdf>
- [125] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4781/pembrolizumab-keytruda-resub-final-sept-2019-for-website.pdf>
- [126] AWMMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/> (kwiecień 2024)
- [127] AWMMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-opdivo9/>
- [128] AWMMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda2/>
- [129] AWMMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda4/>
- [130] NCPE <https://www.ncpe.ie/category/drugs/> (kwiecień2024)
- [131] NCPE <https://www.ncpe.ie/nivolumab-plus-ipilimumab-plus-platinum-doublet-chemotherapy-opdivo-plus-yervoy-1l-nscl-hta-id-21014/>
- [132] NCPE <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-1l-nscl-with-chemotherapy/>
- [133] NCPE <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-1l-squamous-nscl-with-chemotherapy/>
- [134] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20228_IMFINZI_TREMELIMUMAB_ASTRAZENECA_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20228-20227.pdf
- [135] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272283/fr/opdivo/yervoy-nivolumab/ipilimumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpc https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381119/fr/opdivo/-yervoy-nivolumab/ipilimumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19005&19006.pdf
- [136] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf
- [137] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf
- [138] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6202/2023-10-05_AM-RL-XII_Tremelimumab_D-923_BAnz.pdf
- [139] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6201/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_BAnz.pdf
- [140] G-BA <https://www.g-ba.de/> (kwiecień 2024)
- [141] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3958/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_BAnz.pdf
- [142] G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3956/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_BAnz.pdf
- [143] ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna) http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-10_Cisplatinum_Accord_SPC_clean.pdf
- [144] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [145] <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [146] Morten P, Heidenwag D, Miranda M. POSEIDON Matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) PD-L1 <1% and 1–49%. 22 February 2024. [dane poufne, dostarczone przez Zamawiającego]

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny w ramach proponowanego Programu lekowego B.6 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)” oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].	14
Tabela 2. Objawy raka płuca [8], [36].	19
Tabela 3. Szacunkowe wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce [13].	24
Tabela 4. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca (C34) w Polsce, w latach 2000-2021, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [37].	27
Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 oraz z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [41].	29
Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 w zależności od stosowanej substancji czynnej, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [41] i uchwał Rady NFZ [42], [43], [144]*.	29
Tabela 7. Odsetek pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, bez mutacji <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> , z ekspresją PD-L1 <50%, na podstawie danych z międzynarodowych badań klinicznych nad zastosowaniem immunoterapii w pierwszej linii leczenia.	31
Tabela 8. Główne świadczenia opieki zdrowotnej wraz z określeniem liczby pacjentów z nowotworami płuca oraz wysokością finansowania wykazywaną dla rozpoznania „C34.X” [58].	34
Tabela 9. Liczba pacjentów oraz wielkość finansowania terapii „C34.X” w ramach programów lekowych w 2017 roku [58].	35
Tabela 10. Porównanie zarejestrowanych wskazań dla durwalumabu [2] wraz z informacją o ich statusie refundacyjnym w Polsce (stan na kwiecień 2024) [4].	42
Tabela 11. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym/rozsiałym, ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji z PD-L1 <50% (stan na: kwiecień 2024).	44
Tabela 12. Pozostałe zarejestrowane wskazania dla durwalumabu i tremelimumabu – niestanowiące przedmiotu wniosku.	58
Tabela 13. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów z zakresu PFS i OS, w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 [146].	62
Tabela 14. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 [147].	63
Tabela 15. Podsumowanie wyboru komparatorów dla terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu.	67
Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (lub ogólnie niepłaskonabłonkowego raka płuca) (stan na: kwiecień 2024).	70
Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana i komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania* (stan na: kwiecień 2024).	75
Tabela 15. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia -WHO (ang. <i>World Health Organization</i>) z 2015 roku [11].	89
Tabela 16. Skala sprawności według Zubroda/WHO/ECOG [28].	90
Tabela 17. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [10].	91
Tabela 18. Zestawienie kluczowych czynników ryzyka wystąpienia raka płuca [27], [18], [19], [17].	91
Tabela 19. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. edycja, 2017 r.) [29], [74].	96
Tabela 20. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016 r.) [21].	97
Tabela 21. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z 7. oraz 8. edycją klasyfikacji AJCC [29], [35], [74].	98
Tabela 22. Współczynniki zapadalności na raka płuca (standaryzowane względem wieku) w Europie w 2020 roku [18].	100

Tabela 23. Kategorie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 dla zmian mierzalnych [55].	102
Tabela 24. Kategorie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 dla zmian niemierzalnych [55].	102
Tabela 25. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (stan na kwiecień 2024 roku) [4].	103
Tabela 12. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%.	109
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab) i Imjudo® (tremelimumab).	110
Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab).	122
Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) i Cisplatinum Accord® (cisplatyna).	128

Spis rysunków

Rysunek 1. Podstawowy podział histologiczny raka płuca [11].	16
Rysunek 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku raka płuca zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku [9]. RTG - rentgenografia; KT – tomografia komputerowa.	21
Rysunek 3. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia pacjentów z rakiem płuca według stadium zaawansowania klinicznego (8. wydanie AJCC) w momencie rozpoznania [22].	23
Rysunek 4. Porównanie 5-letnich przeżyć dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i drobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od stadium zaawansowania nowotworu. Dane z Raportu [20].	24
Rysunek 5. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w 2021 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39].	26
Rysunek 6. Odsetek zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2021 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39].	27
Rysunek 7. Częstość występowania czynników onkogennych (mutacji) w niedrobnokomórkowym raku płuca, przedstawiona w referencji [47]. KRAS: mięsak szczura Kirsten; EGFR: receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ALK: kinaza chłoniaka anaplastycznego; HER2: ludzki czynnik wzrostu naskórka 2; ROS1: onkogen c-ROS 1; NTRK: receptorowa kinaza tyrozynowa neurotroficzna; RET: Przetawiony podczas transfekcji; NRG1: Neuregulina-1.	30
Rysunek 8. Szczegółowy algorytm wyboru terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce w oparciu o aktualny status refundacyjny i wytyczne praktyki klinicznej (zaktualizowany algorytm przedstawiony w Raporcie [20]).	40
Rysunek 9. Algorytm leczenia pacjentów z rozsiałym, płaskonabłonkowym rakiem płuca, bez przeciwwskazań do immunoterapii opracowany przez ESMO [23]. BSC- najlepsza terapia wspomagająca; Cth – chemioterapia; ICI – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych; PS – stan sprawności w skali ECOG; RT - miejscowa terapia radykalna; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; SqNSCC – płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca; mNDRP –przerzutowy (rozsiały) niedrobnokomórkowy rak płuca; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.	47
Rysunek 10. Algorytm leczenia pacjentów z rozsiałym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, z negatywnymi wynikami badań molekularnych i bez przeciwwskazań do immunoterapii, opracowany przez ESMO [23]. BSC- najlepsza terapia wspomagająca; Cth – chemioterapia; ICI – inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych; PS – stan sprawności w skali ECOG; RT - miejscowa terapia radykalna; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; NSqNSCC – niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca; mNDRP –przerzutowy (rozsiały) niedrobnokomórkowy rak płuca; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.	48
Rysunek 11. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 <50%.	52
Rysunek 12. Algorytm leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR i ALK, z ekspresją PD-L1 <50%.	53
Rysunek 13. Mechanizm działania durwalumabu i tremelimumabu, opracowany na podstawie Buchbinder i wsp. 2016 [84].	60
Rysunek 15. Szacunkowe, standaryzowane względem wieku współczynniki zapadalności na raka płuca w 2020 roku (obie płcie i wszystkie grupy wiekowe), na podstawie danych z WHO i GLOBOCAN [45].	101

9. ANEKS

9.1. TABELE DODATKOWE

Szczegółowa klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca

Tabela 18. Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia -WHO (ang. *World Health Organization*) z 2015 roku [11].

Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca według WHO
Gruzołakorak/rak gruczołowy (ADC – adenocarcinoma)
Główne postaci morfologiczne: - tapetujący (<i>lepidic</i> ADC); - zrazikowy (<i>acinar</i> ADC); - brodawkowy (<i>papillary</i> ADC); - drobnobrodawkowy (<i>micropapillary</i> ADC); - lity (<i>solid</i> ADC) Warianty morfologiczne: - rak gruczołowy śluzowy naciekający (<i>invasive mucinous</i> ADC); - rak gruczołowy koloidowy (<i>colloid</i> ADC); - rak gruczołowy płodowy (<i>fetal</i> ADC); - rak gruczołowy jelitowy (<i>enteric</i> ADC).
Rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem (MIA – minimally invasive ADC)
- postać nieśluzowa; - postać śluzowa
Zmiany przedinwazyjne
- atypowy rozrost gruczołakowaty (<i>atypical adenomatous hyperplasia</i> ; AAH) - rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i> ; AIS): postać nieśluzowa, postać śluzowa
Rak płaskonabłonkowy (SCC – squamous cell carcinoma)
Główne postaci morfologiczne: - rogowaciejący (<i>keratinizing</i> SCC); - nierogowaciejący (<i>non-keratinizing</i> SCC); - bazaloidny (<i>basaloid</i> SCC);
Zmiany przedinwazyjne
- rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne (neuroendocrine tumours)
Główne postaci morfologiczne: - rak drobnokomórkowy (<i>small cell carcinoma</i> ; SCC) – postać złożona (<i>combined</i> SCC); - rak wielkokomórkowy neuroendokryny (<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> ; LCNEC) – postać złożona (<i>combined</i> LCNEC); - rakowiaki (<i>carcinoid tumours</i>); - rakowiak typowy (<i>typical carcinoid</i>); - rakowiak atypowy (<i>atypical carcinoid</i>)
Zmiany przedinwazyjne
- rozlany samoistny rozrost komórek neuroendokrynych płuca (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i> ; DIPNECH)
Rak wielkokomórkowy (large cell carcinoma)
Rak płaskonabłonkowo-gruczołowy (adenosquamous carcinoma)
Raki mięsakiowate
Główne postaci morfologiczne: - pleomorficzne (<i>pleomorphic carcinoma</i>); - wrzecionowatokomórkowe (<i>spindle cell carcinoma</i>); - olbrzymiokomórkowe (<i>giant cell carcinoma</i>); - mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>); - płucny blastoma (<i>pulmonary blastoma</i>)
Inne niesklasyfikowane raki
Główne postaci morfologiczne: - <i>lymphoepithelioma-like carcinoma</i> ; - <i>NUT-carcinoma</i>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Klasyfikacja histopatologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca według WHO

Nowotwory z gruczołów ślinowych

ADC – gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*); SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*).

Skala służąca do oceny stanu sprawności pacjentów z chorobą nowotworową

Tabela 19. Skala sprawności według Zubroda/WHO/ECOG [28].

Stopień	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności.
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy.
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku około połowy dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
5	Zgon.

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), ECOG – ang. Eastern Cooperative Oncology Group

9.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

W komórkach raka płuca obserwowane są zaburzenia molekularne, w szczególności:

- mutacje genów supresorowych odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej proliferacji komórek:
 - genu TP53,
 - genu RB (retinoblastomy),
 - genu p16,
- mutacje protoonkogenów kodujących białka regulatorowe cyklu komórkowego, białka uczestniczące w procesach apoptozy czy białka pełniące w komórce inne ważne funkcje, np. tworzenie kanałów jonowych:
 - protoonkogenów z rodziny MYC (c-MYC, N-MYC, L-MYC),
 - protoonkogenów z rodziny RAS (KRAS, HRAS, NRAS),
 - rearanżacje genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK; ang. *anaplastic lymphoma kinase*),
- nadekspresja receptorów dla czynników wzrostu i angiogenezy oraz mutacje w kodujących je genach:
 - mutacje genu *EGFR* kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*),
 - nadekspresja receptorów dla VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego) lub FGFR (fibroblastycznego czynnika wzrostu),
- mutacje genów związanych z procesem apoptozy:
 - z nadekspresją antyapoptotycznego białka Bcl-2,
 - **z nasiloną ekspresją receptora zaprogramowanej śmierci PD-1,**
- zwiększenie aktywności telomerazy [26].

Tabela 20. Częstość występowania wybranych zmian genetycznych w niedrobnokomórkowym raku płuca [10].

Gen	Zmiana	Odsetek w niedrobnokomórkowym raku płuca
KRAS	Mutacja	15-25%
EGFR1	Amplifikacja	20%
EGFR	Mutacja	10-15%
ALK	Rearanżacja	3-7%
HER2	Mutacja	2-4%
NRAS	Mutacja	1%

Do najczęstszych zmian genetycznych obserwowanych w raku płuca o typie gruczołowym należą zaburzenia ekspresji genu *EGFR* oraz *KRAS* w wyniku mutacji aktywujących. Mutacje typu delecji lub insercji w genie *EGFR* identyfikowane są u około 15% chorych z gruczolakorakiem płuca w Stanach Zjednoczonych (częstość ta wzrasta do 43% u osób nigdy niepalących tytoniu względem 11% u palaczy) oraz w Azji (do 60% u kobiet pochodzenia azjatyckiego). W przypadku mutacji w genie *KRAS*, pojawiają się one częściej u osób palących tytoń i związane są z gorszym rokowaniem. Do innych mutacji występujących w gruczolakoraku płuca w częstością od <1% do 4% należą m.in.: rearanżacje genu *ALK*, translokacje genu *ROS1*, mutacje *HER2*, *BRAF* oraz translokacje genu *RET* [17].

9.3. CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Wpływ poszczególnych ww. czynników na ryzyko wystąpienia raka płuca omówiono szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zestawienie kluczowych czynników ryzyka wystąpienia raka płuca [27], [18], [19], [17].

Czynnik ryzyka	Opis
Palenie tytoniu	<ul style="list-style-type: none"> • czynnik o największym znaczeniu; • szacuje się, że około 87% przypadków zachorowań na raka płuca jest związanych z paleniem papierosów; • podczas gdy sama nikotyna nie jest kancerogenna, około 55 innych substancji uwalnianych w czasie palenia wyrobów tytoniowych ma udowodnione działanie rakotwórcze, w tym aromatyczne węglowodory takie jak benzopiren i dibenzoantracen oraz nitrozoaminy; • względne ryzyko wystąpienia raka płuca u palaczy jest od 10 do 30 razy wyższe w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi; • ryzyko zachorowania na raka płuca rośnie wraz z czasem trwania nałogu i liczbą wypalanych dziennie papierosów; • osoby palące tytoń w postaci cygar lub fajki, ale także bierni palacze tytoniu, czyli osoby niepalące, ale narażone na dym tytoniowy również wykazują zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy płuca; potwierdzono związek między tzw. biernym paleniem a rakiem płuca, a narażenie na dym papierosowy w środowisku zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca o 20-30%
Zawodowe narażenie na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze	<ul style="list-style-type: none"> • do najsilniejszych substancji kancerogennych zalicza się azbest, chrom, arsen (występujący również naturalnie w wodzie pitnej), krzemionkę, beryl, kadm, nikiel, formaldehyd lub chlorek winylu, a do pierwiastków promieniotwórczych – radon; • ekspozycja na azbest stanowi najlepiej opisaną zawodową przyczynę raka płuca
Zanieczyszczenie środowiska	<ul style="list-style-type: none"> • w szczególności zanieczyszczenia powietrza zwiększa ryzyko raka płuc; • ryzyko zachorowania na raka płuca jest wyższe w silnie uprzemysłowionych regionach
Uwarunkowania genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • z badań wynika, że około 8% zachorowań na nowotwory płuca ma podłoże dziedziczne; u krewnych osób z rakiem płuca ryzyko zachorowania wzrasta 2-4 krotnie
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta wraz z wiekiem; 95–96% przypadków występuje u osób po 50. roku życia, a ponad połowa – po 65. roku życia; • największe ryzyko wystąpienia raka płuca występuje u mężczyzn w ósmej dekadzie życia,

Czynnik ryzyka	Opis
	<p>natomiast w przypadku kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia;</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w niedrobnokomórkowym raku płuca i wiąże się z istotnie krótszą medianą czasu przeżycia całkowitego względem młodszych pacjentów
Przewlekłe choroby układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła obturacyjna choroba płuca (POChP) jest najczęstszym schorzeniem współistniejącym u chorych na raka płuca, występującym w 30-70% przypadków; w porównaniu z osobami bez raka płuca palącymi tytoń, w kohorcie pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem płuca raportowano 6-krotnie większą częstość POChP; dodatnią korelację z rozwojem raka płuca wykazano także w przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli, gruźlicy oraz zapalenia płuc
Wcześniej przebyte nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do płuca u osób, które wcześniej były leczone z powodu innego nowotworu; najczęściej przerzuty do płuca dają: rak nerki, piersi, jelita grubego, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich

9.4. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Badanie podmiotowe

Rak płuca jest nowotworem, w którym objawy występują najczęściej dosyć późno. W przypadku podejrzenia raka płuca celem badania podmiotowego jest zebranie dokładnego wywiadu, ocena narażenia na dym tytoniowy (czynnego lub biernego), ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych oraz danych na temat występowania nowotworów w rodzinie [9], [8].

Badanie przedmiotowe

Występowanie asymetrycznych objawów w badaniu przedmiotowym układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca jest bezwzględnym wskazaniem do przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

U osób z podejrzeniem raka płuca należy zwrócić uwagę na występowanie w badaniu przedmiotowym objawów:

- związanych ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia piersiowego, odgłosu opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji;
- powiększenia węzłów chłonnych, w szczególności nadobojczykowych;
- obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- obecność płynu w worku osierdziowym i naciekanie mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenia wątroby;

- bolesności uciskowej w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- paranowotworowych;
- ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- obniżenia masy ciała względem wartości należnej [9], [8].

Badania obrazowe

W diagnostyce raka płuca mają zastosowanie badania rentgenograficzne (RTG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) czy pozytonowa emisyjna tomografia w połączeniu (PET) z tomografią komputerową.

Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzodnej i bocznej:

- cienia okrągłego (zmiany całkowicie litej, zmiany częściowo litej lub obrazu tzw. mlecznej szyby),
- zmiany zarysu wnęki płuc,
- zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma),
- zmiany naciekowej,
- wysięku w jamie opłucnej.

Z uwagi na zróżnicowanie zmian radiograficznych w przebiegu raka płuca oraz możliwe umiejscowienie nowotworu w okolicach o ograniczonej dostępności, prawidłowy wynik badania RTG nie wyklucza całkowicie choroby. U wszystkich pacjentów z niepokojącymi objawami zaleca się wykonanie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej do poziomu nadnerczy, z użyciem środka cieniującego. W niektórych sytuacjach przeprowadza się MR klatki piersiowej, który jest użyteczny do określenia stanu okolicznych struktur, m.in. szczytów płuca, przepony lub dużych naczyń krwionośnych.

Badanie PET w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) jest pomocne w przypadku obecności w miąższu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy przekraczającej 1 cm, gdyż ułatwia rozróżnienie zmian łagodnych od złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub obserwacji. Badanie PET-TK ma największą czułość w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu odległych przerzutów, dzięki czemu ułatwia ocenę rozległości nowotworu przed zabiegiem chirurgicznym lub radioterapią. Z uwagi na to, że zmiany w zakresie węzłów chłonnych mogą występować nie tylko w przebiegu raka płuc, ale i innych schorzeń z reakcją zapalną (np. sarkoidozą, gruźlicą), w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku w badaniu PET-TK niezbędna jest mikroskopowa weryfikacja nowotworowego zajęcia węzłów chłonnych przy zastosowaniu ultrasonograficznej bronchofiberoskopii śródoskrzelowej, śródprzełykowej lub mediastinoskopii.

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym. Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [9], [8].

Badania endoskopowe

U osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofiberoskopowego: jest ono niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego (w tym radykalnego); daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego do analizy; jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii jest istotnie mniejsza w diagnostyce zmian obwodowych. Zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%.

Przezoskrzelowa biopsja igłowa, obecnie wykonywana podczas zabiegów EBUS lub EUS służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania [9], [8]. Zastosowanie nowoczesnych technik nawigacyjnych, np. nawigacji elektromagnetycznej (ENB, electromagnetic navigation bronchoscopy) i endobronchosonografii z użyciem minisondy radialnej, pozwala jednak uzyskać czułość diagnostyczną na poziomie 70% [9].

Badania laboratoryjne

Wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych jest niezbędne w ramach wstępnej diagnostyki:

- morfologii krwi z rozmazem i oceną układu krzepnięcia,
- badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy kwasu mlekowego),
- ogólnego badania moczu.

Inne badania laboratoryjne przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań [9], [8].

Ocena patomorfologiczna i molekularna

Ocena patomorfologiczna

Cele badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca obejmują ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego [9].

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują:

- histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii,
- cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli,

- histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku [9].

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać wykonanie badań immunohistochemicznych (IHC) w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz różnicowanie pierwotnych raków płuca i przerzutów nowotworów o innych umiejscowieniach [9].

Należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej — użycie grubej igły), ponieważ uzyskanie materiału tkankowego pozwala często dokładniej określić typ i podtyp nowotworu oraz ułatwia rozszerzenie zakresu badań molekularnych, których wyniki determinują zastosowanie leczenia ukierunkowanego. Dobry jakościowo i prawidłowo zabezpieczony materiał cytologiczny umożliwia również wiarygodne ustalenie typu i podtypu nowotworu oraz wykonanie badań molekularnych [9].

Jeżeli nie można uzyskać materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych wcześniej metod podstawowych, zastosowanie mogą mieć:

- biopsja węzłów chłonnych śródpiersia z użyciem EBUS lub EUS,
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości i stosowane wyłącznie, gdy nie można wykonać bronchoskopii lub biopsji przez ścianę klatki piersiowej),
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja opłucnej,
- biopsja obwodowych węzłów chłonnych,
- mediastinoskopia,
- mediastinotomia,
- torakoskopia,
- biopsja ogniska przerzutowego,
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości) [9].

Przed planowanym leczeniem konieczne jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego [9], [8].

Ustalenie typu niedrobnokomórkowego raka płuca opiera się na kryteriach morfologicznych stwierdzanych w standardowym barwieniu hematoksyliną i eozyną (H+E) oraz na dodatkowych badaniach histochemicznych na obecność śluzu w komórkach raka i immunohistochemicznych, z wykorzystaniem markerów przydatnych w różnicowaniu raka gruczołowego (TTF1, thyroid transcription factor) i płaskonabłonkowego (p40). W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku

możliwości określenia typu NDRP na podstawie cech morfologicznych nowotworu, badań IHC oraz wskaźników neuroendokrynności można ustalić rozpoznanie raka nieokreślonego (NOS, ang. *not otherwise specified*), którego udział ze wszystkich rozpoznac nie powinien przekraczać 10% [9].

Rozpoznanie różnicowe

Guzy zlokalizowane obwodowo sprawiają najwięcej problemów diagnostycznych i wymagają różnicowania przede wszystkim z guzami niezłośliwymi, gruźlicą (gruźliczakami), pojedynczymi ogniskami przerzutowymi. W czasie rozpoznania bierze się pod uwagę charakterystyczne cechy radiologiczne raka, takie jak nierówne brzegi, cechy naciekania, rozpadu, przy czym zawsze rozstrzygający jest wynik badania mikroskopowego/patomorfologicznego. W przypadku powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu, oprócz raka należy brać pod uwagę nowotwory układu chłonnego np. chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego lub gruźlicę [13].

9.4.1. OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu używa się powszechnie klasyfikacji TNM (ang. *tumor, nodus, metastases*), opisującej:

- stan guza pierwotnego (T; ang. *tumor*);
- stan regionalnych węzłów chłonnych (N; ang. *nodus*);
- brak lub obecność przerzutów odległych (M; ang. *metastases*) [8], [35].

W poniższej tabeli przedstawiono najnowszą klasyfikację TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca opracowaną przez *Union for International Cancer Control (UICC)* oraz *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

Tabela 22. Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (8. edycja, 2017 r.) [29], [74].

Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
T (<i>tumor</i>) - guz pierwotny	
T_x	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T₀	Nie ma cech guza pierwotnego
T_{is}	Rak przedinwazyjny (in situ)
T₁	Guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T_{1(mi)}	Gruczolakorak minimalnie inwazyjny ^b
T_{1a}	Guz o największym wymiarze ≤1 cm ^a
T_{1b}	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm ^a
T_{1c}	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm ^a
T₂	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o jednej z następujących cech: – naciekający główne oskrzela, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy; – naciekający opłucną trzewną;

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca	
	– guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o jednej z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie; – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub o jednej z następujących cech: – 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 (lymph nodes) - stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	Przerzuty w przeciwnych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M (metastases) - 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 nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia ^d
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^e
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

a) Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a; b) Pojedynczy gruczolakorak ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk; c) Guz T2 z tymi cechami jest klasyfikowany jako T2a, jeśli jego największy wymiar wynosi ≤4 cm lub jeśli nie można określić jego wielkości, a jako T2b – jeśli największy wymiar wynosi >4 cm, ale ≤5 cm; d) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu; e) Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określa się stopień zaawansowania klinicznego nowotworu.

Tabela 23. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016 r.) [21].

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0

	T1a, T1b, T1c, T2 T2b	N3 N3	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Należy podkreślić, że wnioskowana populacja chorych kwalifikujących się do farmakoterapii obejmują podawanie: durwalumabu, tremelimumabu oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego [1] obejmuje pacjentów z nowotworem IV stadium zaawansowania jak również wybranych chorych w stadium III, tj. z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia).

Aktualnie obowiązuje już 8. edycja klasyfikacji zaawansowania raka płuca. Kluczowe różnice w zakresie oceny stopnia zaawansowania raka płuca zgodnie z edycją 7. a najnowszą edycją 8. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z 7. oraz 8. edycją klasyfikacji AJCC [29], [35], [74].

T	Edycja 7.	Edycja 8.	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤2 cm	T1a ≤1 cm T1b >1-2 cm	IA	IIA → IIB	IIIA	IIIB
	T1b >2 <i>ale</i> ≤3 cm	T1c >2-3 cm				
T2	-	T2a (<i>opłucna centralna, trzewna</i>)	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3 cm <i>ale</i> ≤5 cm	T2a >3-4 cm	IB	IIA → IIB		
	T2b >5 cm <i>ale</i> ≤7 cm	T2b >4-5 cm	IB → IIA	IIB		
T3	T3 >7 cm	T3 >5-7 cm	IIB	IIIA	IIIA → IIIB	IIIB → IIIC
	T3 (<i>inwazyjny</i>)	T3 (<i>inwazyjny</i>)				
	T3 (<i>satelitarny</i>)	T3 (<i>satelitarny</i>)				
T4	-	T4 >7cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB → IIIC
	T4 (<i>inwazyjny</i>)	T4 (<i>inwazyjny</i>)				
	T4 (<i>guz ipsilateralny</i>)	T4 (<i>guz ipsilateralny</i>)				

T; ang. *tumor* - stan guza pierwotnego; N; ang. *nodus* - stan regionalnych węzłów chłonnych.

W chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca udział chorych w stopniach I–II, III i IV wynosi odpowiednio: około 25%, 35% i 40% [21].

Pierwszą w Polsce kompleksową ocenę zaawansowania nowotworu u chorych na raka płuca w momencie rozpoznania zgłoszonego do Krajowego Rejestru Nowotworów przeprowadzono na podstawie danych obejmujących 3-letni okres obserwacji pacjentów z chorobą zdiagnozowaną i leczoną w latach

2014-2016. W tym okresie w bazie KRN zarejestrowano ponad 67 000 pacjentów z diagnozą „rak płuca” (ICD10 - C34) zgłoszonych jako pierwszorazowe zachorowania.

Wśród 67 083 analizowanych pacjentów z rakiem płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016 stadium zaawansowania zostało określone w karcie zgłoszenia nowotworu złośliwego w 80%; 50% pacjentów z rakiem płuca rozpoczynało leczenie z zaawansowanym nowotworem (stadium uogólnione), 30% w stadium zaawansowania regionalnego, a 19% - miejscowego. Odsetek pacjentów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów z nowotworem w uogólnionym stadium zaawansowania wahał się od 40 do 60% [64].

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) [21].

9.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE

Na podstawie danych z bazy GLOBOCAN i WHO, rak płuca jest drugim najczęstszym rodzajem nowotworu na świecie, z częstością występowania na świecie wynoszącą 26,0 na 100 000 osób w 2020 roku. Rak płuca występuje ze standaryzowanym względem wieku globalnym współczynnikiem zapadalności wynoszącym 22,4 na 100 000 osób, przy szacunkowej liczbie rozpoznań w 2020 r. wynoszącej 2 206 771 osób. Co istotne rak płuca jest jednocześnie wiodącą przyczyną zgonów związanych z chorobą nowotworową. W przybliżeniu, rak płuca diagnozowany jest u 1 na 10 osób z nowotworem złośliwym i powoduje zgon u 1 na 5 chorych [18], [45].

Wskaźniki zapadalności i śmiertelności z powodu raka płuca są około 2 razy wyższe u mężczyzn niż u kobiet, niemniej proporcje te są zróżnicowane geograficznie i wahają się od 1,2 w Ameryce Północnej do 5,6 w Północnej Afryce. Częstość występowania i śmiertelność z powodu raka płuca są 3-4 razy wyższe w krajach rozwiniętych niż rozwijających się, jakkolwiek schemat ten ulega stopniowej modyfikacji ze względu na zmianę zachowań dotyczących palenia tytoniu, ponieważ już w 2016 roku 80% aktywnych palaczy w wieku ≥ 15 lat stanowili mieszkańcy państw o niskim lub średnim dochodzie [18].

Według danych z 2020 roku, najwyższe wskaźniki zapadalności wśród mężczyzn raportuje się w Mikronezji/ Polinezji (51,6/ 100 000), wschodniej oraz południowej Europie (49,0 oraz 43,1/ 100 000), wschodniej Azji (48,1/ 100 000), a także zachodniej Azji, gdzie w Turcji odnotowuje się najwyższy globalnie wskaźnik zapadalności na raka płuca u mężczyzn (41,7/ 100 000).

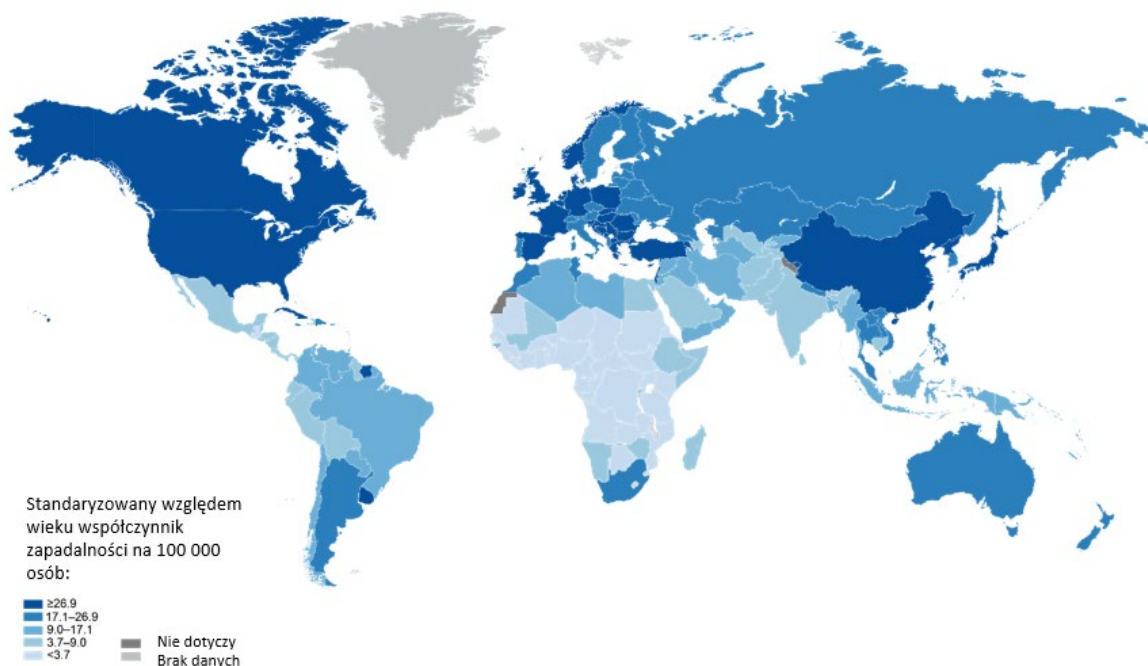
Najwyższe wskaźniki zapadalności na raka płuca u kobiet obserwuje się w Ameryce Północnej (30,1), północnej oraz zachodniej Europie (26,8 oraz 25,0/ 100 000), Mikronezji/ Polinezji (22,9/ 100 000) oraz Australii/ Nowej Zelandii (22,7/ 100 000), przy czym specyficzny dla kraju, najwyższy wskaźnik zapadalności na raka płuca wśród kobiet raportowany jest na Węgrzech (11,6/ 100 000). Wysokie wskaźniki zapadalności na raka płuca u kobiet (22,1/ 100 000 w 2020 roku) obserwuje się również we wschodniej Azji, co stanowi odzwierciedlenie wysokiego narażenia kobiet w populacji chińskiej na zanieczyszczenie powietrza oraz inne wziewne toksyny pochodzące ze spalania paliw stałych w gospodarstwach domowych, przy małym rozpowszechnieniu używania wyrobów tytoniowych [18].

W odniesieniu do Europy, dane GLOBOCAN z 2020 roku wskazują, że najwięcej zachorowań na raka płuca u mężczyzn raportuje się w państwach Europy wschodniej (49,0/ 100 000), podczas gdy najniższy wskaźnik zapadalności obserwowano w Europie północnej (33,3/ 100 000). Co interesujące, w Europie wschodniej współczynnik zapadalności na raka płuca u kobiet był najniższy (11,6/ 100 000).

W Europie północnej wskaźniki zapadalności u kobiet i mężczyzn są najbardziej zbliżone. Jak podano w publikacji [18], w latach 2006-2008 liczba zachorowań na raka płuca w Danii, Islandii oraz Szwecji była wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

Tabela 25. Współczynniki zapadalności na raka płuca (standaryzowane względem wieku) w Europie w 2020 roku [18].

Region	Współczynnik zapadalności/ 100 000 osób	
	Mężczyźni	Kobiety
Europa wschodnia	49,0	11,6
Europa południowa	43,1	16,4
Europa wschodnia	41,7	25,0
Europa północna	33,3	26,8



Rysunek 14. Szacunkowe, standaryzowane względem wieku współczynniki zapadalności na raka płuca w 2020 roku (obie płcie i wszystkie grupy wiekowe), na podstawie danych z WHO i GLOBOCAN [45].

Interpretując dane należy wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z metodyki zbierania danych przez GLOBOCAN – w przypadku krajów słabo rozwiniętych jest możliwe niedoszacowanie, wynikające z niskiej jakości opieki zdrowotnej i diagnostyki chorób nowotworowych.

9.6. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

W trakcie leczenia ważne jest monitorowanie:

- odpowiedzi na leczenie;
- występujących powikłań i stanu ogólnego chorego [9].

Odpowiedź na leczenie ocenia się najczęściej zgodnie z kryteriami Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych, wersji 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST 1.1.). Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm. W przeciwieństwie do pozostałych zmian mierzalnych węzły chłonne mierzone są w osi krótkiej. Zgodnie z klasyfikacją RECIST 1.1 do dalszej oceny sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych (w tym do 2 w jednym narządzie).

Na podstawie zmiany sumy przyjętych wymiarów zmian mierzalnych klasyfikuje się odpowiedź na leczenie jako:

- całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*; CR);
- częściową odpowiedź (ang. *partial response*; PR);
- stabilizację choroby (ang. *stable disease*; SD);
- progresję choroby (ang. *progressive disease*; PD) [55].

Jako zmiany niemierzalne definiuje się ogniska choroby poniżej 10 mm lub niespełniające kryteriów minimalnego wymiaru dla zmian mierzalnych przy innych metodach pomiaru, a także powiększone węzły chłonne, mierzące w osi krótkiej między 10 a 15 mm [55].

Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST, w wersji 1.1 dla zmian mierzalnych i niemierzalnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Kategorie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 dla zmian mierzalnych [55].

Kategoria odpowiedzi na leczenie	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>; CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
Częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>; PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>; SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>; PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Tabela 27. Kategorie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 dla zmian niemierzalnych [55].

Kategoria odpowiedzi na leczenie	Ocena zmian niemierzalnych
Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>; CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych*
Nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych*
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>; PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

* gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych.

Po zakończeniu terapii należy dokonywać systematycznej kontroli w celu wykrycia wznowy/progresji czy powikłań leczenia choroby nowotworowej. U chorych na raka płuca, leczonych z radykalnym założeniem, w ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badania rentgenograficznego i tomografii komputerowej klatki piersiowej, co 6-12 miesięcy i przez kolejne 3 lata co 12 miesięcy. U pozostałych chorych schemat badań kontrolnych powinien być indywidualizowany [8], [9].

Zgodnie z proponowanym zmodyfikowanym Programem Lekowym B.6 [1], w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia skojarzonego durwalumabem z tremelimumabem i chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu, przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), należy wykonać następujące badania:

- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;

W celu oceny skuteczności leczenia wykonuje się [1]:

- badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.

co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

9.7. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA PŁUCA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 kwietnia 2024 roku [4] w Polsce w terapii nowotworów złośliwych oskrzeli i płuca (C34) w Polsce refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (stan na kwiecień 2024 roku) [4].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)	Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan (doustnie, we wstrzyknięciu), winkrystyna, winorelbina	bezpłatnie
	Pemetreksed w leczeniu pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.	bezpłatnie
	Erlotinib, gefitynib w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub II linii (chorzy z	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
<p>Leki stosowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.</p> <p>[w tabeli wymieniono jedynie opcje refundowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca]</p>	<p>niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) - mutacja w genie <i>EGFR</i>.</p>	
	<p>Afatynib lub ozymetrynib w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS); - obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - wiek powyżej 18. roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Ozymertynib w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie <i>EGFR</i></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS); - obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; - progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu; - wiek powyżej 18. roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Ozymetrynib u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; - 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; - zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku; - uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; - wiek powyżej 18 roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
<p>Atezolizumab u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji</p>	<p>bezpłatnie</p>	

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; - zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: <ul style="list-style-type: none"> a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2; - wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; - przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; - 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; - brak 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, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; - wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); - wiek powyżej 18 roku życia. 	
	<p>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> 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 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 <i>ALK</i> drugiej generacji), - entrektynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <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 – NOS</i>); - 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; - 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; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - wiek powyżej 18 roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>Leczenie 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny. <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS); - ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: <ul style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy <ul style="list-style-type: none"> – 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; - wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - 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; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - wiek powyżej 18 roku życia. 	<p>bezpłatnie</p>
	<p>Leczenie 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 a lub immunochemioterapia).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); - 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; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 	<p>bezpłatnie</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<ul style="list-style-type: none"> - 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; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - wiek powyżej 18 roku życia. 	
	<p style="text-align: center;">Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego płuca; - wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - 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; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - wiek powyżej 18 roku życia. 	bezpłatnie
	<p style="text-align: center;">Leczenie 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.</p> <p style="text-align: center;"><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczolowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego, b) raka wielkokomórkowego, - obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - 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; - 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. 	bezpłatnie
	<p style="text-align: center;">Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem.</p>	bezpłatnie

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
	<p>Najważniejsze kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); - zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; - brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); - wiek powyżej 18 roku życia. 	

EGFR - gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor gene*); *ALK* - gen kodujący kinazę anaplastycznego chłoniaka (ang. *Anaplastic lymphoma kinase gene*); *NOS* – niedrobnokomórkowy rak płuca bez ustalonego podtypu (ang. *Not otherwise specified*); *PLD 1*- ligand receptora zaprogramowanej śmierci-1 (ang. *Programmed death receptor-1 ligand*).

9.8. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE BADANIA POSEIDON

We wszystkich 3 grupach terapeutycznych w badaniu POSEIDON pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii w zależności od typu histologicznego:

- niepłaskonabłonkowy NDRP: pemetrekse 500 mg/m² pc. z karboplatiną AUC 5 - 6 lub cisplatiną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetrekse w leczeniu podtrzymującym;
- płaskonabłonkowy NDRP: gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatiną 75 mg/m² pc. Lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie;
- niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP: nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie [2], [3], [80], [81].

Wyniki z zakresu skuteczności raportowano w populacji ogólnej pacjentów niewyselekcjonowanej pod kątem ekspresji PD-L1, jak również w subpopulacji stanowiącej przedmiot wniosku, tj. z ekspresją PD-L1 <50%. Z kolei wyniki z zakresu jakości życia związanej za zdrowiem i bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów, bez względu na status ekspresji PD-L1 [2], [3], [80], [81], [82].

Należy zaznaczyć, że około 70% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu POSEIDON miało ekspresję PD-L1 <50%. Poniżej, z uwagi na cel analizy przedstawiono wyniki porównania durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH) względem samej CTH, we wnioskowanej subpopulacji pacjentów, tj. PD-L1 <50% (ogółem 237 pacjentów z grupy badanej I i 240 pacjentów z grupy kontrolnej miało ekspresję PD-L1 <50% komórek guza) [80].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 29. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=237	Grupa kontrolna CTH, N=240	HR/RB [95% CI]	Wartość p
PFS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 lipca 2019 roku [80]	6,0 [4,7; 6,5]	4,8 [4,6; 6,1]	HR=0,79 [0,64; 0,97]* [80]	<0,05[^]
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 sierpnia 2023 roku [83]	13,3 [10,3; 15,7]	12,0 [10,6; 14,1]	HR=0,82 [0,67; 0,99]*	<0,05[^]
Niepotwierdzona ORR, n (%)	24 lipca 2019 [83]	103 (43,6%)	72 (30,5%)	OR=1,76 [1,21; 2,58]*	0,003*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [25; 75 percentyl] (miesiące)	24 lipca 2019 [83]	6,9 [3,4; NR], N=103	3,8 [2,3; 6,9], N=72	-	-
PFS2, mediana [95% CI] (miesiące)	12 marca 2021 roku [83]	10,2 [8,5; 11,8]	9,6 [8,3; 10,8]	0,81 [0,666; 0,983]	0,033*

bd – brak danych; CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; PFS2 – przeżycie wolne od drugiej progresji choroby lub zgonu *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - dłuższym przeżyciem całkowitym (OS);
 - dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS);
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
 - dłuższym czasem do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była blisko dwukrotnie dłuższa w grupie badanej, stosującej wnioskowaną interwencję, w porównaniu z grupą kontrolną [80], [83].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9.9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej - Imfinzi® (durwalumab) i Imjudo® (tremelimumab) oraz komparatorów.

Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab) i Imjudo® (tremelimumab).

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekami. Kod ATC: L01FX20
Mechanizm działania	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28. Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego. Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym.
Wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z	Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular cancer, HCC). Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, <i>EGFR</i>) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK).</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).</p> <p><u>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).</p>	<p>wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub mutacji w genie ALK.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.</p> <p><u>Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP</u> Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano w poniższej tabeli. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę.</p>	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecaną dawkę produktu leczniczego IMJUDO przedstawiono w poniższej tabeli. Produkt leczniczy IMJUDO podaje się we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]			Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]		
	Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia	Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO	Czas trwania leczenia
	Monoterapia			Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC	Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mg ^a jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg ^a w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie.	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
	Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy ^b			
	Leczenie skojarzone			Ouólniony NDRP	Podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny: 75 mg ^b w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg ^c i chemioterapią na bazie platyny ^d co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Chemioterapia po zastosowaniu soli platyny: Durwalumab 1500 mg ^d co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem ^{d,e} w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg ^{e,f} IMJUDO należy podać w 16. tygodniu wraz z dawką durwalumabu.	Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
	NDRP z przerzutami	Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg ^c w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg ^d i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ^d co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni) Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego ^{e,f} co 4 tygodnie Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu ^{g,h} należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności			
	Rozległy DRP	1 500 mg ⁱ w skojarzeniu z chemioterapią ^g co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych			
				a) W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z HCC o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. produktu leczniczego IMJUDO do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. b) W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustaloną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu IMJUDO aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. c) Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) durwalumabu, aby uzyskać informacje o dawkowaniu. d) Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z ChPL nab-		

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]		Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	RDŻ	1 500 mg ^l w skojarzeniu z chemioterapią ^a co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	<p>Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych</p> <p>Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych</p> <p>pacilitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.</p> <p>e) Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>f) W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu IMJUDO można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.</p> <p>g) Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem IMJUDO (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia produktem leczniczym IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem. Może zająć konieczność wstrzymania lub zakończenia podawania leku, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p>W ChPL podano wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Należy także zapoznać się z ChPL durwalumabu.</p> <p>W przypadku podejrzewanych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inną etiologię.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> – wytyczne odnośnie dawkowania przedstawiono szczegółowo w ChPL.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy IMJUDO jest podawany w infuzji dożyłnej trwającej 1 godzinę, po uprzednim Rozcieńczeniu.</p> <p><u>IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</u> Podając produkt IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt IMJUDO podaje się jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków. W ramach leczenia podtrzymującego podczas wlewu piątej dawki produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków produkt IMJUDO należy podać jako pierwszy, następnie durwalumab, a potem pemetreksed. IMJUDO, durwalumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMJUDO i durwalumab są</p>
	HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg ^k podawany w skojarzeniu z 300 mg ^k tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie	
	<p>a) Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.</p> <p>b) Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.</p> <p>c) Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg.</p> <p>d) W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tremelimumabu w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.</p> <p>e) W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL etopozydu, nab-paklitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.</p> <p>f) Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>g) W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI.</p> <p>h) Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.</p> <p>i) Pacjenci z rozległym DRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.</p> <p>j) Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg</p> <p>k) Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie</p>		

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg.</p> <p>Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, przedstawiono w ChPL.</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano szczegółowo w ChPL. W przypadku leczenia skojarzonego z tremelimumabem należy także zapoznać się z ChPL tremelimumabu.</p> <p>W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> – wytyczne odnośnie dawkowania przedstawiono szczegółowo w ChPL.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnych przez 1 godzinę.</p> <p>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny Podając produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tremelimumab podaje się jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków. Podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z piątą dawką tremelimumabu i leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem leczenie podtrzymujące pemetreksedem. IMFINZI, tremelimumab i chemioterapię opartą</p>	<p>podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje dotyczące leczenia</p> <p>podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować oddzielne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu. Podczas cyklu 1. po podaniu produktu IMJUDO podaje się durwalumab, rozpoczynając wlew po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godziny) od zakończenia wlewu produktu IMJUDO. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny należy rozpocząć po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu durwalumabu. Jeśli nie występują istotne klinicznie objawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od decyzji lekarza, w kolejnych cyklach durwalumab można podawać bezpośrednio po podaniu produktu IMJUDO, a okres między zakończeniem wlewu durwalumabu a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMFINZI i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje o leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować osobne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.</p> <p>Podczas cyklu 1., po podaniu tremelimumabu podaje się produkt IMFINZI, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu tremelimumabu. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinno rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu produktu IMFINZI. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od uznania lekarza, w kolejnych cyklach produkt IMFINZI można podawać bezpośrednio po podaniu tremelimumabu, a okres między zakończeniem wlewu produktu IMFINZI a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.</p>	
<p>Skład jakościowy/ postać farmaceutyczna</p>	<p>Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu.</p> <p>Jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.</p> <p>Jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu.</p> <p>Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego).</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.</p>	<p>Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tremelimumabu.</p> <p>Jedna fiołka 1,25 ml koncentratu zawiera 25 mg tremelimumabu.</p> <p>Jedna fiołka 15 ml koncentratu zawiera 300 mg tremelimumabu.</p> <p>Tremelimumab jest ludzką immunoglobuliną G2 skierowaną przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2a wytwarzanym w mysich komórkach szpiczaka w technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego, pozbawiony lub niemal całkowicie pozbawiony widocznych cząstek. Odczyn pH roztworu wynosi około 5,5, a osmolalność około 285 mOsm/kg.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie płuc podłożu immunologicznego lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p><u>Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc</u></p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zapalenie pęcherzyków płucnych</u></p> <p><u>Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem</p>

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromienne zapalenie płuc są bardzo podobne.</p> <p>W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednocześnie chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. Stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Endokrynopatie o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności</p>	<p>podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych. Podejrzanie zapalenia pęcherzyków płucnych należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Endokrynopatie o podłożu immunologicznym</u></p> <p><u>Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym</u></p> <p>Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy. Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo w trakcie leczenia oraz według wskazań na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy,</p>

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Wysypka o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu</p>	<p>nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym</u> Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym</u> Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa, która może zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta, występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym</u> Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów w kierunku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym</u> Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek</p>

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u> Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)</u> <u>Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych</u> Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ</p>	<p>przed i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Wysypka o podłożu immunologicznym</u> Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 i CTLA-4 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolyzy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym</u> Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może zakończyć się zgonem, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym</u> U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym</u> Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią: miastenia, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, małopłytkowość immunologiczna, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie trzustki. Należy</p>

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
	<p>(zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.</p> <p style="text-align: center;"><u>NDRP w stadium rozsiewu</u></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u></p> <p>Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2; aktywną lub udokumentowaną wcześniej chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta. Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczymi IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane.</p>	<p>monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami.</p> <p style="text-align: center;"><u>Środki ostrożności związane z leczoną chorobą</u> <u>NDRP w stadium uogólnionym</u></p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u> <u>Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC</u></p> <p>Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh, zakrzepica żyły wrotnej, przeszczep wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie, ucisk na rdzeń kręgowy, współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy, wodobrzusze wymagające interwencji nefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy, encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab pacjentom z tych populacji oraz starannie rozważyć potencjalne korzyści/ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><u>NDRP w stadium uogólnionym</u></p> <p>Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna; aktywne i (lub) nieleczone przerzuty do mózgu; niedobór odporności w wywiadzie; podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w</p>

Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
		<p>ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (< 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika); niekontrolowana choroba współistniejąca; aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabem. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p><u>MFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu.</p> <p>Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuca (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuca (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuca (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).</p> <p>Szczegóły dotyczące działań niepożądanych durwalumabu znajdują się w ChPL.</p>	<p><u>IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z uogólnionym NDRP. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), zmniejszone łaknienie (28,2%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%), biegunka (21,5%), leukopenia (19,4%), zaparcia (19,1%), wymioty (18,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (17,6%), gorączka (16,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,5%), zapalenie płuca (14,8%), niedoczynność tarczycy (13,3%), ból stawów (12,4%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (12,1%) i świąd (10,9%). Najczęstszymi (> 3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE) były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuca (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (3,6%).</p> <p>Najczęstszymi (> 2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuca (11,5%), niedokrwistość (5,5%), małopłytkowość (3%), zapalenie jelita grubego (2,4%), biegunka (2,4%), gorączka (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%). Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuca (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%). Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
		niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuca (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%). Szczegóły dotyczące działań niepożądanych durwalumabu znajdują się w ChPL.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka	EU/1/22/1713/001 fiołka 25 mg EU/1/22/1713/002 fiołka 300 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2023 r.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.	
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p style="text-align: center;"><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia PSUR dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy PSUR tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>	
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego	<p style="text-align: center;"><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; 	

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana - Imfinzi® (durwalumab) [2]	Interwencja wnioskowana - Imjudo® (tremelimumab) [3]
stosowania produktu leczniczego	w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.	

Tabela 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo® (niwolumab) i Yervoy® (ipilimumab).

Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, Kod ATC: L01FX04.
Mechanizm działania	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.
Wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u>	<u>Czerniak</u> YERVOY w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
	<p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> lub translokacje w genie <i>ALK</i>.</p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie neoadiuwantowe NDRP</u> OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p>	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> lub translokacje w genie <i>ALK</i>.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability high, MSI-H)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.</p>

Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
	<p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p> <p><u>Gruźlakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. gastro-oesophageal junction, GEJ) lub przełyku</u> OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego,</p>	

Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
	<p>zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5.</p>	
<p>Dawkowanie</p>	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.</p> <p><u>Ocena ekspresji PD-L1</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.</p> <p><u>Dawkowanie - OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią</u></p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (patrz Tabele 1., 2., 3. i 4.). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm. Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.</p> <p><u>Ocena ekspresji PD-L1</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym Testem.</p> <p><u>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią</u> <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u> Leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie produktem YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby (ang. LFTs) i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
		<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu YERVOY nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt YERVOY należy podawać po nim, a następnie chemioterapię (jeśli dotyczy) tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
<p>Skład jakościowy/ postać farmaceutyczna</p>	<p>Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu. Jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu. Jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu. Jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu. Jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu.</p> <p>Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmola (lub 2,5 mg) sodu.</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg.</p>	<p>Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu. Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu.</p> <p>Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4 (IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.</p> <p>Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmol sodu, co odpowiada 2,30 mg sodu.</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladeżółtego płyn, który może zawierać niewielkie (nieliczne) cząstki stałe, o pH 7,0 i osmolarności 260-300 mOsm/kg.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p><u>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)</u></p> <p>Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2094), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: zmęczenie (50%), wysypka (38%), biegunka (37%), nudności (31%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), gorączka (25%), kaszel (24%), zmniejszenie łaknienia (23%), wymioty (20%), duszność (19%), zaparcie (19%), ból stawów (19%), ból brzucha (18%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 67% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 0,7% działań niepożądanych zakończonych zgonem,</p>	<p><u>Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) - podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego (produktów leczniczych). Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z ipilimumabem, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Wyniki zebrane dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2094), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
	<p>przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).</p>	<p>miesiący, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (50%), wysypka (38%), biegunka (37%), nudności (31%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), gorączka (25%), kaszel (24%), zmniejszenie łaknienia (23%), wymioty (20%), duszność (19%), zaparcie (19%), ból stawów (19%), ból brzucha (18%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (11%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 67% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 0,7% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 360 mg i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>
<p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004</p>	<p>EU/1/11/698/001-002</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator główny - Opdivo® (niwolumab) [5]	Komparator główny - Yervoy® (ipilimumab) [6]
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.	
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p style="text-align: center;"><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> Wymagania do przedłożenia PSUR dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p style="text-align: center;"><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.	

Tabela 32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) i Cisplatinum Accord® (cisplatyna).

Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01
Mechanizm działania	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodkowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach	Cisplatyna jest nieorganicznym związkiem, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozyne.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p>nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.</p>	
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub</p>	<p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder • zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników • zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego • zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi • zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca • zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca. • Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. • Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej

Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p>opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</p>	

Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)</u> <u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <p><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA A w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.</p> <p><u>Rak przełyku</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p><u>Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)</u></p>	

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak szyjki macicy</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.</p>	
Dawkowanie	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ocena ekspresji PD-L1</u></p> <p>Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Badanie na obecność MSI/MMR</u></p> <p>Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu.</p>	<p>Przed podaniem produktu leczniczego Cisplatinum Accord należy rozcieńczyć.</p> <p>Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie dożylnie, drogą wlewu. Do podawania leku musi się unikać stosowania jakichkolwiek materiałów zawierających aluminium, które mogą mieć kontakt z cisplatiną (zestawy do wlewu dożylnego, igły, cewniki, strzykawki).</p> <p style="text-align: center;"><u>Dorośli i dzieci</u></p> <p>Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w</p>

Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.</p> <p>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.</p> <p>W leczeniu adjuwantowym czerniaka, NDRP lub RCC, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.</p>	<p>monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci. W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni; - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni. <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatinę należy zmniejszyć.</p> <p>Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatinę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni.</p> <p>Środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia</p> <p>U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Cisplatinę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin. Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12. godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6. godzin po podaniu cisplatinę. Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatinę.</p> <p>Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów: 0,9% roztwór chlorku sodu; mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy.</p> <p>Nawodnienie przed leczeniem cisplatinę:</p> <ul style="list-style-type: none"> wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 l. <p>Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatinę:</p> <ul style="list-style-type: none"> wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. godzin. <p>Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatinę jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
Skład jakościowy/ postać farmaceutyczna	<p>jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego roztwór o pH 5,2 – 5,8.</p>	<p>Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielenie moczu.</p> <p>1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny. 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cisplatyny 25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg cisplatyny 50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny 100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny Każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu</p> <p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Przezroczysty, bezbarwny do białego roztwór, w fiołce z oranżowego szkła (typu I), zasadniczo wolny od cząstek stałych</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>	<p>Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek* - w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek); - z zahamowaniem czynności szpiku kostnego; <ul style="list-style-type: none"> - z zaburzeniami słuchu w przeszłości*; - z neuropatią spowodowaną cisplatyną; - karmiących piersią (patrz punkt 4.6); - w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce; - w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie. <p>Ze względu na fakt, iż cisplatyna jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna), toksyczności te mogą mieć charakter kumulacyjny, jeśli zaburzenia tego typu istniały w przeszłości</p>
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.</p>	<p><u>Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą być skumulowane.</u></p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 10%) cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
	<p>W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 4787 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (53%), nudności (51%), zmęczenie (35%), biegunka (34%), zaparcia (32%), wymioty (29%), zmniejszenie łaknienia (28%), neutropenia (28%), zmniejszenie liczby neutrofilii (26%) i łysienie (25%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 75% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 79% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, a u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię</p>	<p>U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedyncze dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.</p> <p>Reakcje nadwrażliwości objawiające się jako wysypka, pokrzywka, rumień lub alergiczny świąd.</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia</p>	<p>Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania</p>
<p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/15/1024/002</p>	<p>17743</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.</p>	<p>2011-01-20</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Komparator dodatkowy - Keytruda® (pembrolizumab) [7]	Najczęściej stosowana pochodna platyny w ramach chemioterapii – Cisplatinum Accord® (cisplatyna) [143]
dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia		
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	-
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków</p>	=
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. 	=

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.4.

2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 9.6.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4, 2.5, 2.7.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 9.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 9.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.9.2 i 9.7.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.

<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.9.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (proponowany program lekowy)
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9 oraz rozdz. 2.1. (proponowany program lekowy).
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.9.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 9.9 oraz rozdz. 2.1. (proponowany program lekowy).
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 9.2 oraz rozdz. 2.1. (proponowany program lekowy).
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.11.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić): wykaz świadczeń gwarantowanych, analizę rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejstry?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.