



Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Medison Pharma Sp. z o. o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o. o.
ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	13
2.1.2 Rozpoznanie i ocena zaawansowania	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	24
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	27
2.1.4.1 Chorobowość.....	27
2.1.4.2 Zapadalność i umieralność.....	32
2.1.4.3 Rokowanie w Polsce	40
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	43
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	45
2.2 Wybór populacji docelowej.....	55
3 Interwencja - cemiplimab (Libtayo®)	57
3.1 Charakterystyka interwencji.....	57
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	57
3.1.2 Dawkowanie i sposób podania	58
3.1.3 Przeciwwskazania.....	64
3.1.4 Działania niepożądane	64
3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii	66
3.1.6 Kompetencje personelu.....	66
3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	67
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	70
3.2.1 Warunki refundacji cemiplimabu	70
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią	72
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	72
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	93
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	95
4 Komparator	99
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	99
4.2 Charakterystyka komparatorów	101
4.2.1 Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią	102
4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania.....	102
4.2.1.2 Działania niepożądane	105

4.2.1.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	105
4.2.1.4	Kompetencje personelu.....	105
4.2.1.5	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	105
4.2.2	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny	106
4.2.2.1	Ipilimumab	108
4.2.2.1.1	Zarejestrowane wskazania	108
4.2.2.1.2	Działania niepożądane	110
4.2.2.1.3	Monitorowanie stosowania technologii	110
4.2.2.1.4	Kompetencje personelu	110
4.2.2.2	Niwolumab	110
4.2.2.2.1	Zarejestrowane wskazania	110
4.2.2.2.2	Działania niepożądane	111
4.2.2.2.3	Monitorowanie stosowania technologii	112
4.2.2.2.4	Kompetencje personelu	112
4.2.3	Atezolizumab	112
4.2.3.1	Zarejestrowane wskazania.....	113
4.2.3.2	Działania niepożądane	114
4.2.3.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	114
4.2.3.4	Kompetencje personelu.....	114
4.2.4	Cemiplimab	114
4.2.4.1	Zarejestrowane wskazania.....	115
4.2.4.2	Działania niepożądane	115
4.2.4.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	115
4.2.4.4	Kompetencje personelu.....	115
5	Efekty zdrowotne	116
6	Rodzaj i jakość dowodów	117
7	Podsumowanie	119
	Spis rycin	121
	Spis tabel	122
	Piśmiennictwo	124

Skróty i akronimy

AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CEA	Antygen rakowo-ładowy (ang. <i>carcino-embryonic antigen</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DIC	Zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, ang. <i>small cell lung cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GGN	Górna granica normy
HIV	Ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
MPZ	Mapy potrzeb zdrowotnych
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOx	Tlenki azotu
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS(s)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PM	Cząstki stałe (ang. <i>particulate matter</i>)

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROS1	Receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
SCAR	Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>)
SIADH	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ang. <i>Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone</i>)
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i>)
SVCS	Zespół żyły głównej górnej (ang. <i>superior vena cava syndrome</i>)
TEN	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja nowotworów
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji genów ALK i ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NSCLC, a chorzy nie są kandydatami do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyściełających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca. Do powstania nowotworu płuca dochodzi wskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego, zachodzącej w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki oraz jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej w wyniku działania czynników rakotwórczych. Najczęstszą przyczyną powstania raka płuc jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań. Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc wrasta również wraz z wiekiem - większość zachorowań występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci rejestrowana jest w populacji po 65. roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania na nowotwór płuc przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet.

W zależności od oceny stanu guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów, w których mogą wystąpić przerzuty wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania nowotworu płuca: I - nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych, II° - nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnętrza płuca, III° - nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych oraz IV° - rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca).

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stanowiąc jeden z tych nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. Większość objawów raka płuc nie jest specyficzna dla tej choroby z racji częstego ich występowania w przypadku wielu innych chorób m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy gruźlicy. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na długość życia chorych z rakiem płuca jest wczesne rozpoznanie nowotworu uwzględniające jego stopień zaawansowania i typ histologiczny. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest jednak w IIIB lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIa, 5 lat przeżywa około 40% pacjentów. Pacjenci w IV stopniu zaawansowania klinicznego stanowią najgorzej rokującą grupę chorych na NDRP, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy.

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku na świecie odnotowano ponad 2,5 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 12,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. **W 2022 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie** - zarejestrowano ponad 1,8 mln zgonów, co stanowi 18,7% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. **Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz**

najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 roku odnotowano 20 572 zachorowania oraz 20 841 zgonów z powodu raka płuca. Dane epidemiologiczne obejmujące 20 krajów Unii Europejskiej wykazały, iż w 2017 roku krajem o najwyższym wskaźniku umieralności z powodu raka płuca była Polska.

Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się w Polsce u zaledwie 15% chorych z rakiem płuca, gdyż aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuc jest już tak zaawansowanych, że nie nadaje się do leczenia operacyjnego. Do zabiegu operacyjnego kwalifikuje się w przybliżeniu 30% chorych, ale tylko około 40% z nich przeżywa 5 lat. Wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze, a u około 40% chorych już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że jego wyleczenie jest niemożliwe.

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie: leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta, leczenie o założeniu paliatywnym, czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie oraz leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia. Sposób leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia NDRP wyróżnia się: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane), immunoterapię.

Leczenie pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowanym ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie rozsiaanej postaci NDRP może obejmować: chemioterapię, zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR, ALK, ROS1), immunoterapię, radioterapię paliatywną lub wyłącznie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy) oraz cech molekularnych guza. U pacjentów z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi leczeniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę również wiek pacjenta, stan ogólny oraz obecność chorób współistniejących. Pełne wyleczenie w odniesieniu do pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca jest wyjątkowo rzadkie, stąd też szczególnie ważne jest leczenie paliatywne, mające na celu przede wszystkim poprawę jakości życia.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny uwzględniono w trzech wytycznych klinicznych opublikowanych w 2023 lub 2024 roku: wytycznych europejskich tj. *European Society for Medical Oncology (ESMO 2023)*, wytycznych amerykańskich opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024)* oraz wytycznych *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2023)*. Według wytycznych ESMO cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny rekomendowany jest w I linii leczenia zaawansowanego NDRP, niezależnie od histologii, u pacjentów w stanie sprawności PS: 0-1, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii. W wytycznych NCCN w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z ekspresją PD-L1 1%-49% oraz PD-L1 \geq 50% cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i karboplatiną lub cisplatiną stanowi preferowany schemat leczenia raka gruczołowego, wielkomórkowego i NOS, z kolei schemat cemiplimab z pkalitakselem i karboplatiną lub cisplatiną wymieniany jest jako inne zalecane terapie. W przypadku raka płakonabłonkowego schemat cemiplimab z pkalitakselem i karboplatiną lub cisplatiną stanowi preferowany schemat leczenia. Według wytycznych ASCO wyłącznie pacjentom z ujemnym (<1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1, zarówno w płasko- jak i niepłaskonabłonkowym NDRP klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.

Wnioskuje się o refundację terapii cemiplimabem (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Jako technologie opcjonalne dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem oraz monoterapię cemiplimabem. Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1.

Porównanie preparatu Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny z przyjętymi komparatorami zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Libtayo® przedstawiona zostanie w oparciu o 1 randomizowane badania kliniczne (EMPOWER-Lung 3). Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. monoterapią pembrolizumabem, monoterapią atezolizumabem, monoterapią cemiplimabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, przeprowadzono na podstawie 8 randomizowanych badań klinicznych (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, IMpower110, EMPOWER-Lung 1, KEYNOTE-407, KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189, CheckMate 9LA).

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią, jako kolejny inhibitor PD-1, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby alternatywę w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, bez mutacji aktywujących, u pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 1%.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Libtayo® w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca, nazywany również oskrzelopochodnym, to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyściełających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych (KRN 2013).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) obejmuje:

- C34.0 oskrzele główne,
- C34.1 płąt górny płuca lub oskrzele płatowe górne,
- C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe,
- C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne,
- C34.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca,
- C34.9 oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone (remedium.md).

Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca (Szczeklik 2022).

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- gruczolowy (około 40% przypadków) - najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) - bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym;
- wielkokomórkowy - różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku (Szczeklik 2022).

Częstość występowania najważniejszych typów histologicznych nowotworów złośliwych płuca, w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł, zestawiono w Tab. 1.

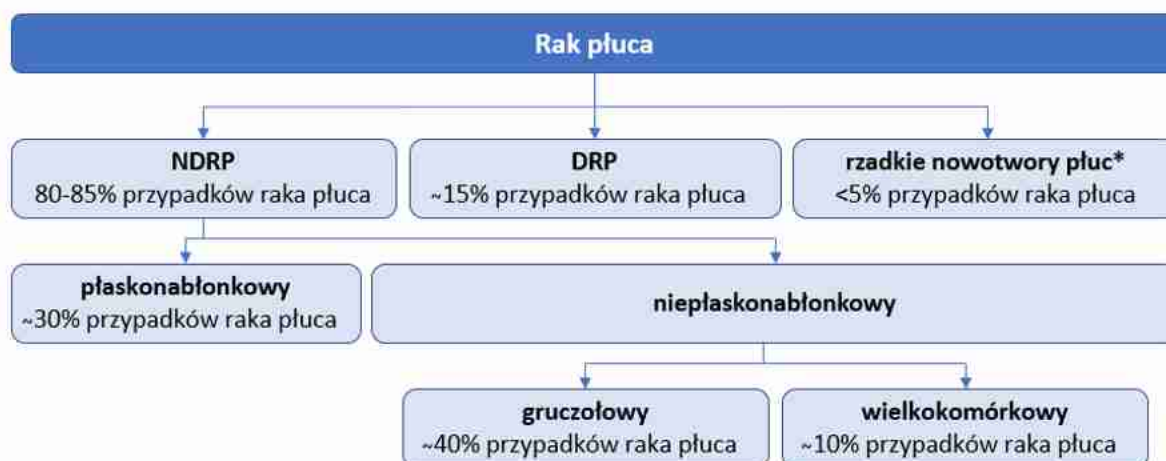
Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.

Rok pochodzenia danych	Rak drobnokomórkowy (DRP)	Rak niedrobnokomórkowy (NDRP)			
		rak płaskonabłonkowy	gruczołak	rak wielkokomórkowy	rak niedrobnokomórkowy nieokreślony
Chrostowska-Wynimko 2017					
1995	17-25%	31-40%	25-29%	10%	b.d.
2011	15%	30%	40%	10%	b.d.
2013	b.d.	16%*	69%*	3%*	11%*
Krzakowski 2022					
b.d.	15%	30%	45%	10%	b.d.
Duma 2019					
b.d.	15%	85%			
		25-30%	40%	5-10%	b.d.
Szczeklik 2022					
b.d.	15%	80-85%			
		30%	40%	b.d.	b.d.
Cancer.Net 2023					
b.d.	10-15%	84%			

*odsetek wśród nowotworów niedrobnokomórkowych

Poza drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym rakiem płuca występują także rzadkie nowotwory płuc (<5%), do których należą: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego (Szczeklik 2022). Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2022).



*rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego

Rak drobnokomórkowy różni się od raka niedrobnokomórkowego zarówno pod względem biologicznym jak i klinicznym. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się między innymi wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy, wczesnym rozsiewem w węzłach chłonnych i odległych narządach, wczesnym tworzeniem przerzutów (u większości chorych w chwili rozpoznania), chemiowrażliwością oraz względną promieniowrażliwością (Krzakowski 2022).

Klasyfikacji raka płuca można dokonać również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego. Poniżej przedstawiono obowiązującą patomorfologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (Tab. 2).

Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2022).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący • Rak gruczołowy groniasty • Rak gruczołowy brodawkowy • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy • Rak gruczołowy lity • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu • Rak gruczołowy koloidalny • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego • Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu • Zmiany przedinwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ atypowa hiperplazja gruczołowa ○ rak gruczołowy <i>in situ</i> z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący • Zmiana przedinwazyjna rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rak wielkokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rakowiaki typowy i atypowy • Zmiana przedinwazyjna - rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakowaty pleomorficzny • rak wrzecionowatokomórkowy • rak olbrzymiokomórkowy • Mięsakorak • Blastoma płuc
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy • Rak gruczołowo-torbielowaty
Raki niesklasyfikowane	

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem występowania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi wskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Główną przyczyną odpowiadającą za raka płuc jest palenie papierosów. Szacuje się, że 90% przypadków raka płuc spowodowane jest paleniem tytoniu. Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy związków chemicznych, z których kilkadziesiąt to substancje o udowodnionym silnym działaniu rakotwórczym. Do głównych kancerogenów należą węglowodory aromatyczne (benzopiren, dibenzoantracen), które powodują mutacje antyjonkogenu p53. Ryzyko zachorowania jest proporcjonalne do długości czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów oraz wieku rozpoczęcia palenia. U osób, które zaprzestały palenia tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo maleje, by po wielu latach znaleźć się na poziomie około dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących. Biernie palenie tytoniu wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy - szacuje się, że około 20-50% osób niepalących, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu (KRN 2013, National Cancer Institute 2023, Siddiqui 2023).

Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Do substancji tego typu należą między innymi: azbest (długotrwała ekspozycja na pyły zawierające włókna azbestu, powszechnie kiedyś stosowanego materiału izolacyjnego w przemyśle stoczniowym i elektrotechnicznym, stanowi podstawowy czynnik ryzyka zachorowania na międzybłoniaka opłucnej), arsen nieorganiczny, kadm, chrom, nikiel, eter halogenowy, chlorek winylu, krzemionka, a spośród pierwiastków promieniotwórczych wymienia się głównie radon. Radon to bezbarwny i bezwonny gaz powstający na drodze rozpadu radioaktywnego radu, który z kolei jest produktem rozpadu uranu znajdującego się w skorupie ziemskiej. Produkty rozpadu promieniotwórczego wywołują mutacje, które mogą doprowadzić do powstania nowotworu. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące np. u osób poddanych wcześniej radioterapii na okolicę klatki piersiowej lub pracowników kopalń narażonych na promieniowanie jonizujące również stanowi czynnik ryzyka zachorowania na raka płuca. Wskazano również wzrost ryzyka zachorowania przy długotrwałej ekspozycji na spaliny węgla i paliw płynnych (Catekinois 2006, KRN 2013).

Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Narażenie na zanieczyszczenia powietrza, w tym cząstki stałe (PM), tlenki azotu (NOx), ozon i dwutlenki siarki, może być związane z rakiem płuc. Długotrwała ekspozycja na zanieczyszczenie powietrza może zwiększać ryzyko raka płuc poprzez uszkodzenia oksydacyjne, które występują w wyniku uszkodzeń zapalnych i produkcji reaktywnych form tlenu. Z przeprowadzonych badań wynika, iż ryzyko zachorowania na raka płuc jest zdecydowanie większe w regionach silnie zurbanizowanych, uprzemysłowionych, z rozwiniętą siecią transportu, w szczególności opartą na wykorzystaniu silników spalinowych (Huang 2021, Chen 2008).

Czynniki genetyczne oraz ich rola w zakresie powstania nowotworu płuc nie są jak dotąd dobrze poznane. Częstość występowania raka płuca w niektórych rodzinach może być związana z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadmiernej aktywacji związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub ze zbyt wolnym usuwaniem tych związków z organizmu. Skłonność do samodzielnej naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka dróg oddechowych po wystawieniu na czynniki rakotwórcze może być dziedziczona (KRN 2013).

Ryzyko zachorowania raka płuc wzrasta wraz z wiekiem - rak płuc występuje rzadko u osób w wieku poniżej 50 lat. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci rejestrowana jest w populacji po 65. roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania na nowotwór płuca przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Krawczyk 2015).

Problem związany z rakiem płuca dotyczy także pacjentów, którzy są już chorzy onkologicznie, a poszczególne nowotwory dają przerzuty do płuc. Wówczas rak płuca jest nazywany nowotworem wtórnym. Nowotwory, które często dają przerzuty do płuc są:

- rak nerki,
- rak piersi,
- rak jelita grubego,
- czerniak,
- mięsaki kości,
- mięsaki tkanek miękkich.

Komórki nowotworowe dostają się do płuc przez naczynia chłonne lub krwionośne (Krawczyk 2015).

Jednym z czynników zwiększających ryzyko raka płuc jest zakażenie wirusem HIV. Szacuje się, że osoby zakażone wirusem HIV mają wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór płuc, niż osoby niezakażone, z szacunkowym ryzykiem względnym w zakresie od 2 do 11. Rak płuc u osób zakażonych wirusem HIV rozwija się prawie wyłącznie u osób palących, ale zakażenie wirusem HIV wydaje się zwiększać ryzyko zachorowania co najmniej 2,5-krotnie. W porównaniu z pacjentami z rakiem płuca w populacji ogólnej, pacjenci zakażeni wirusem HIV z rakiem płuca są znacznie młodsi. Większość pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i rakiem płuca jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby i ma znacznie krótszą medianę przeżycia. U osób zakażonych wirusem HIV rak płuca jest najczęstszym i najbardziej śmiertelnym nowotworem złośliwym niezwiązanym z AIDS, stanowiącym około 16% zgonów (Alberg 2013). Większość tych przypadków stanowią gruczolakoraki (Hou 2013).

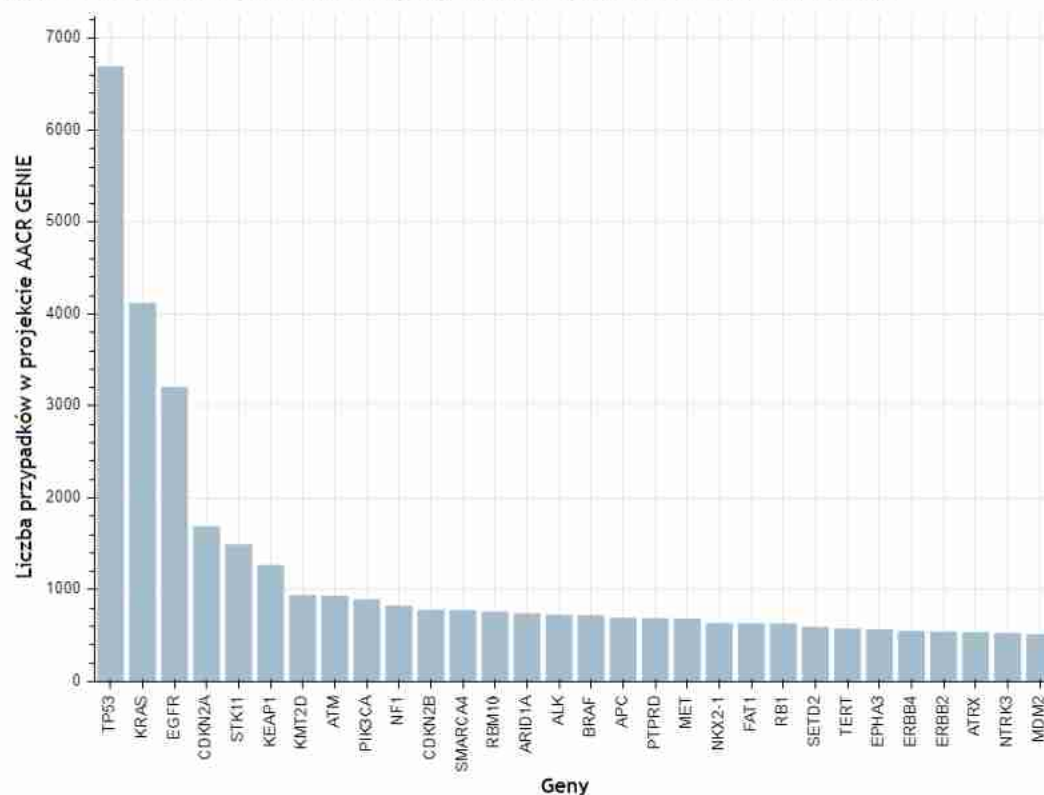
Choroby płuc, takie jak przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc i idiopatyczne zwłóknienie płuc także zwiększają ryzyko wystąpienia raka płuc (Siddiqui 2023).

Patofizjologia raka płuca jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Przypuszcza się, że wielokrotna ekspozycja na czynniki rakotwórcze, takie jak dym papierosowy, prowadzi do dysplazji nabłonka płuc. W przypadku gdy ekspozycja trwa, prowadzi do mutacji genetycznych i wpływa na syntezę białek. To z kolei zaburza cykl komórkowy i sprzyja karcynogenezie. Najczęstszymi mutacjami genetycznymi odpowiedzialnymi za rozwój niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) są EGFR, KRAS i p16, a w przypadku drobnokomórkowego raka płuca

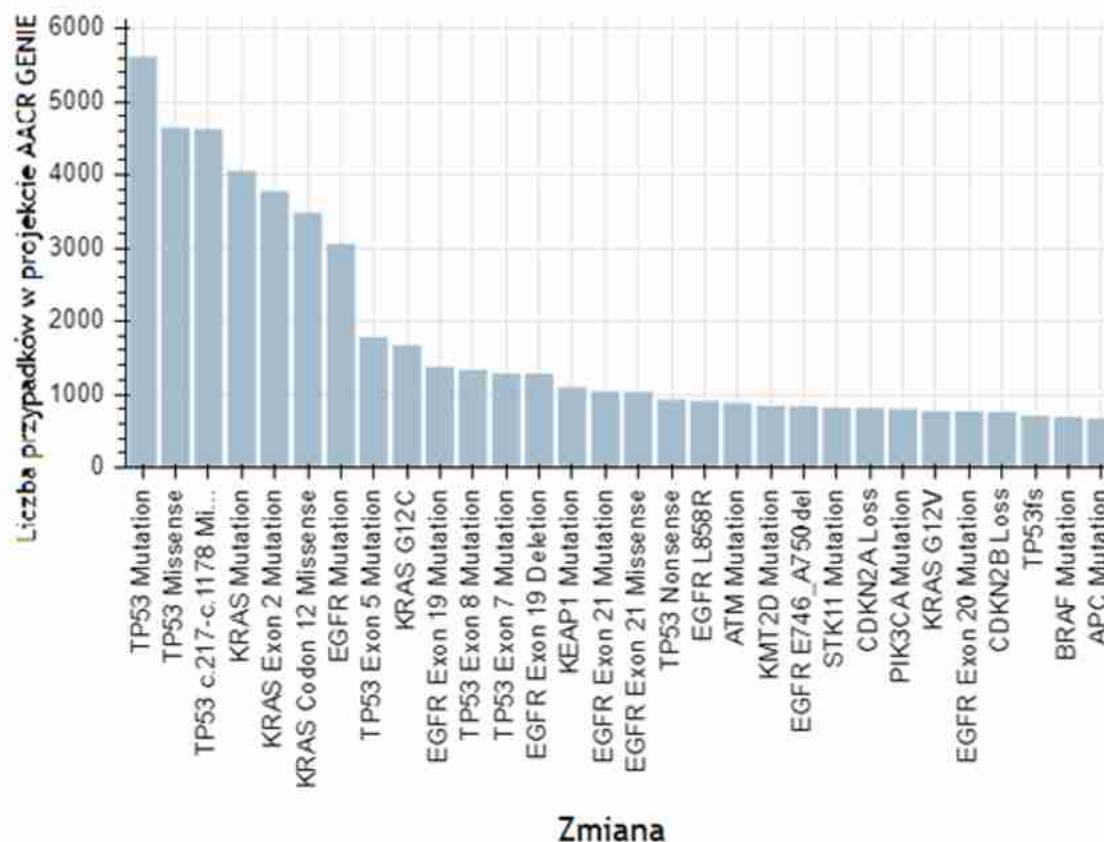
(DRP) te mutacje to MYC, BCL2 i p53. Mutacje te dotyczą genów supresorowych guza powodując ich inaktywację, lub onkogenów - powodując ich aktywację, za czym idzie proces niekontrolowanej replikacji i wzrostu komórek w płucach (Siddiqui 2023). Inicjacja procesu karcynogenezy ma miejsce dość wcześnie, o czym świadczą podobne mutacje genetyczne między obecnymi a byłymi palaczami (np. delecja 3p, mutacje p53). Palenie powoduje zatem tzw. „efekt pola” na nabłonku płuc, zapewniając dużą liczbę zainicjowanych komórek, zwiększając przy tym ryzyko ich transformacji. Ciągła ekspozycja na dym papierosowy pozwala na akumulację dodatkowych mutacji wynikających z chronicznego podrażnienia i obecności promotorów dymu papierosowego (np. nikotyna, fenol, formaldehyd). Czas między początkiem palenia a zachorowaniem na raka płuca jest stosunkowo długi i wynosi 20-25 lat. Ryzyko zachorowania na raka zmniejsza się po zaprzestaniu palenia, ale istniejące zainicjowane komórki mogą się rozwijać, jeśli inny czynnik rakotwórczy kontynuuje ten proces (Herbst 2008, Larsen 2011, Miller 2005).

Według danych z bazy międzynarodowego konsorcjum *Projekt AACR GENIE* najczęstsze zmiany genetyczne (mutacje, reorganizacje, amplifikacje), związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, dotyczą genów: TP53, KRAS, EGFR, CDKN2A i STK11. Najczęściej zmienione geny w niedrobnokomórkowym raku płuca zestawiono na Ryc. 2. Zmiany te to najczęściej mutacje missensowne i delecje (My Cancer Genome 2017, AACR Project GENIE 2017).

Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).



Ryc. 3. Główne zmiany w genach w NDRP (My Cancer Genome 2017).



2.1.2 Rozpoznanie i ocena zaawansowania

Objawy raka płuca zależą od stopnia miejscowego zaawansowania, typu histopatologicznego, lokalizacji guza i obecności przerzutów odległych. U części pacjentów, u których nie występują objawy kliniczne, rak płuca jest rozpoznawany na podstawie badań obrazowych z innych wskazań. Najczęstszymi objawami guzów położonych centralnie lub wewnątrzskrzelowo są kaszel i krwiotłucie. Guzy położone obwodowo wywołują duszność, która wynika z obturacji, oraz dolegliwości związane z naciskaniem opłucnej, takie jak ból i wysięk lub destrukcja ściany klatki piersiowej. U chorych z zaawansowanym stadium choroby do najczęstszych objawów należą objawy ogólne, takie jak osłabienie, utrata masy ciała, stany podgorączkowe, oraz objawy związane z lokalizacją przerzutów (np. bóle kostne). U około 10-20% chorych występują zespoły paranowotworowe (ang. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone hypersecretion*, SIADH), zespół rakowiaka, zespół Cushinga, zespół Lamberta-Eatona, oseoartropatia i hiperkalcemia (Rzyman, 2017).

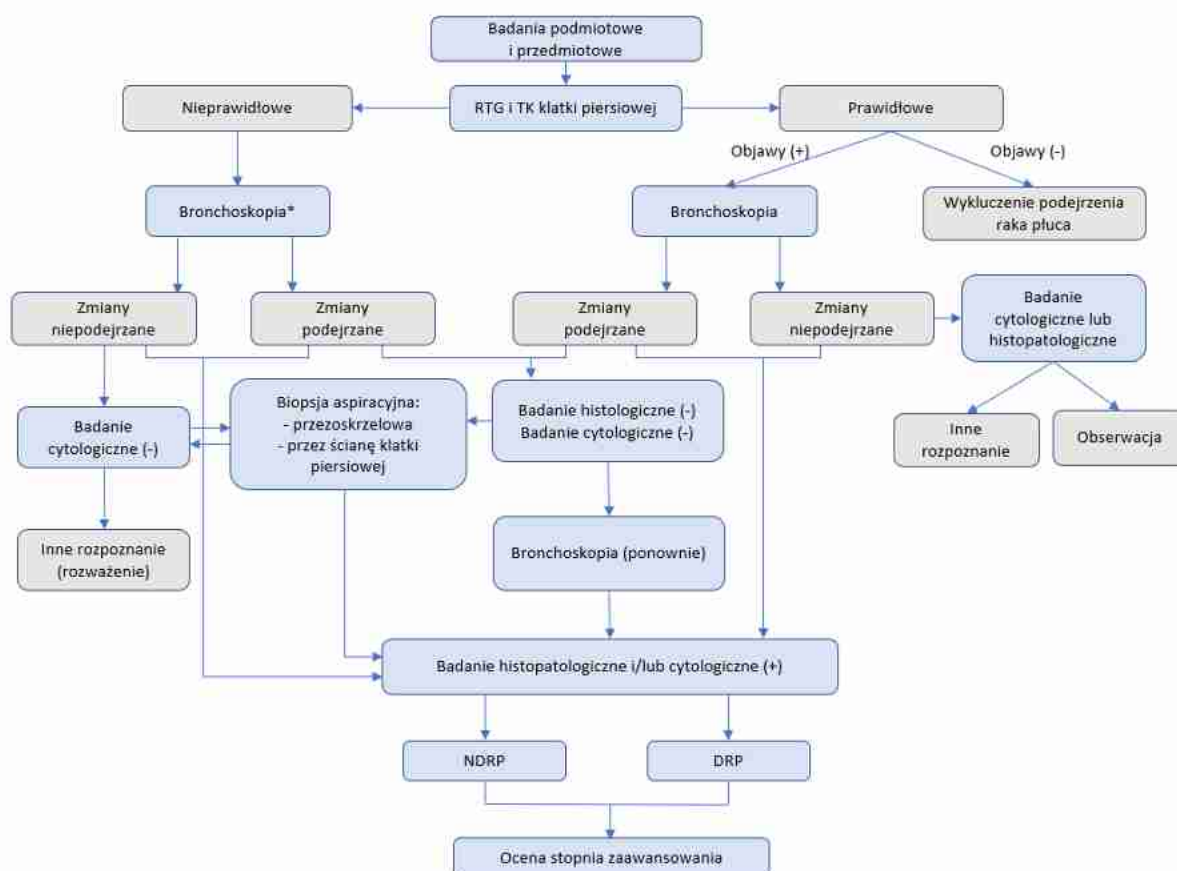
Procedura diagnostyczna nowotworu płuc obejmuje rozpoznanie oraz określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Rozpoznanie raka płuc obejmuje:

- badanie podmiotowe (dokładny wywiad lekarski dotyczący najczęstszych objawów, ocena czynników ryzyka rozwoju choroby),
- badanie przedmiotowe (ocena objawów),
- badanie obrazowe,
- ocenę stanu sprawności,

- badanie endoskopowe dróg oddechowych/bronchofiberoskopia,
- badanie cytologiczne,
- badanie laboratoryjne,
- ocenę patomorfologiczną i molekularną.

Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca przedstawiono na Ryc. 4. Szczegółowy opis poszczególnych badań przeprowadzanych w ramach diagnostyki raka płuc zamieszczono poniżej.

Ryc. 4. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2022).



*w przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej

Rak płuca jest jednym z nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe przeprowadzane jest w kierunku oceny objawów (m.in. kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, patrz podrozdział 2.1.3) oraz dokładnej oceny narażenia na czynniki rozwoju nowotworu tj. czynnego lub biernego narażenia na dym tytoniowy, występowania nowotworów w rodzinie, czy ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (Krzakowski 2022).

U osób z podejrzeniem raka płuca kolejnym etapem jest przeprowadzenie badania przedmiotowego, które uwzględnić powinno w szczególności:

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzeli (asymetria drżenia klatki piersiowej, odgłosu opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukiwania), miejscowy (ogniskowy)

świszczący oddech nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowym miejscu,

- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych),
- objawy obecności wysięku opłucnowego (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego),
- objawy obecności wysięku osierdziowego i nacieku mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, arytmia),
- objawy zespołu żyły głównej górnej (SVCS) (obrzęk twarzy, zwiększona duszność, powiększony obwód szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i ściany klatki piersiowej, zasinienie twarzy i błon śluzowych),
- hepatomegalię,
- bolesność uciskowa układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- pomiar masy ciała w stosunku do wartości niezależnej (Krzakowski 2022).

Wystąpienie wyżej wymienionych objawów podczas badania fizykalnego układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka płuca jest bezwzględny wskazaniem do prowadzenia dalszej diagnostyki (Krzakowski 2022).

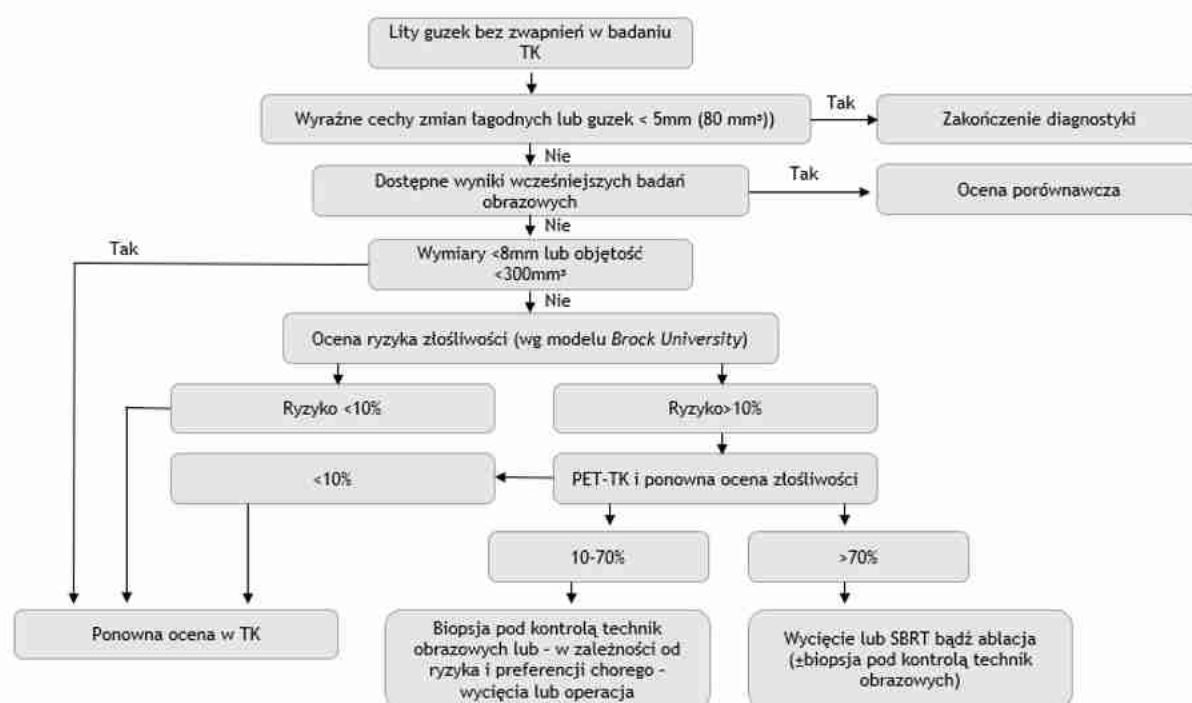
Podstawową rolę w diagnostyce nowotworu płuc stanowią **badania obrazowe**. Badania te pozwalają określić umiejscowienie guza w płucu, ustalenie zaawansowania regionalnego oraz wykrycie przerzutów odległych. Badania obrazowe obejmują:

- badanie RTG klatki piersiowej - pozwala na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w mięszu płuca, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnek lub śródpiersia, obecność płynu w jamie opłucnowej, uniesienie kopuły przepony po stronie guza związane z porażeniem nerwu przeponowego (prawidłowy RTG klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca),
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej - podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuca) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych),
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET i PET-TK) - pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy, a także wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową, umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego lub radykalnej radioterapii, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania, jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przetyku,

- badanie MRI - badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa czy w szczycie płuca (Krawczyk 2015, Krzakowski 2022, Szczeklik 2022).

Istotne wyzwanie diagnostyczne stanowi postępowanie u pacjentów z obecnością guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm w mięszu płucnym. Takie zmiany najczęściej można stwierdzić podczas wykonywania przesiewowej TK klatki piersiowej. Opublikowane zalecenia w *American College of Chest Physicians*, *British Thoracic Society* oraz *Fleischner Society* w szczegółowy sposób opisują zasady diagnostyki pojedynczego guzka w płucu (Ryc. 5). Zasadniczym celem rekomendacji jest ocena prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany, co determinuje dalsze postępowanie w leczeniu (Krzakowski 2022).

Ryc. 5. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego w przypadku osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).



Badanie bronchofiberoskopowe (badanie endoskopowe dróg oddechowych) wskazane jest u pacjentów z podejrzeniem raka płuca z racji konieczności przy kwalifikowaniu do leczenia operacyjnego (w tym radykalnego), możliwości uzyskania próbki cytologicznej lub histologicznej, a także pomocne jest w ocenie stopnia zaawansowania raka. Badanie wykonywane jest za pomocą bronchoskopu - specjalnego urządzenia wprowadzanego przez nos lub usta. Badanie to pozwala na ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzskrzelowych, pobieranie materiału do badania mikroskopowego (wycinki ze ściany oskrzela/guza, przezoskrzelowa biopsja płuca i węzłów chłonnych pod kontrolą USG wewnątrzskrzelowej (EBUS), popłuczyny oskrzelowe) (Krawczyk 2015, Krzakowski 2022, Szczeklik 2022).

Badania cytologiczne obejmują przede wszystkim badanie płwociny (obecnie rzadziej wykorzystywane), płynu z jamy opłucnej, popłuczyn oskrzelowych, materiału z BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) przezoskrzelowej, lub przezprzetykowej (pod kontrolą USG) albo transtorakalnej (przez ścianę klatki piersiowej, na ogół pod kontrolą USG (lub TK), w przypadku guzów w obwodowych częściach płuc) (Szczeklik 2022, Krawczyk 2015).

W ramach innych metod rozpoznania raka płuca wymienia się również: **aspiracyjną biopsję cienkoigłową**, przeprowadzaną przez ścianę klatki piersiowej oraz przy kontroli tomografii komputerowej, która pozwala na pobranie wycinka tkanki objętej zmianą nowotworową, **badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych** z podejrzeniem przerzutu (nado-bojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), **wziernikowanie śródpiersia** (tj. mediastinoskopia - pozwala na zobrazowanie zawartości śródpiersia, polega na wprowadzeniu mediastinoskopu poprzez nacięcie na szyi o rozmiarze 3-5 cm), **wideotorakoskopię** (jedną z endoskopowych metod diagnostycznych), **torakocentezę** (polega na nakłuciu jamy opłucnowej). Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania – zwykle niezbędna jest **torakotomia** (polega na otwarciu ściany klatki piersiowej) (Krawczyk 2015, Szczeklik 2022).

Przed rozpoczęciem leczenia radykalnego (chirurgia, radioterapia) uzupełnienie diagnostyki stanowić powinna ocena wydolności oddechowej na podstawie **badania spirometrycznego** i **badania wysiłkowego** oraz **stanu układowo-naczyniowego** (elektrokardiografia i echokardiografia oraz w uzasadnionych sytuacjach elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia) (Krawczyk 2015).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuc jest także **ocena stanu sprawności** pacjentów, która powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem skali WHO lub ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Krzakowski 2022).

W ramach wstępnej diagnozy raka płuca konieczne jest wykonanie odpowiednich **badania laboratoryjnych**, tj. pełnej morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (poziom glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny i transaminazy, fosfatazy alkalicznej w surowicy i LDH) oraz analizę ogólną moczu. Inne badania wykonywane są w zależności od indywidualnych wskazań. W ramach wstępnej diagnozy i monitorowania przebiegu leczenia nie zaleca się oceny markerów surowicy, m.in. antygenu rakowo-łuszczykowego (CEA) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (Krzakowski 2022).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuca jest badanie patomorfologiczne, które umożliwia ostateczne rozpoznanie nowotworu po dokładnym badaniu komórek i tkanek uzyskanych ze zmiany nowotworowej. Celem oceny patomorfologicznej w diagnostyce raka płuca jest określenie typu i podtypu histologicznego, zakresu guza, różnicowania zmian pierwotnych i wtórnych, ocena tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca obejmują:

- ocenę histologiczną próbki tkanki pobranej podczas bronchofiberoskopii lub większych zabiegów chirurgicznych,
- ocenę cytologiczną wymazu lub popłuczyn z oskrzeli,
- ocenę histologiczną lub cytologiczną materiału uzyskanego z biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku lub płynu z jamy opłucnej (Krzakowski 2022, Krawczyk 2015).

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać określenie cech neuroendokrynych na podstawie obrazu mikroskopowego oraz wykonanie badania IHC (reakcja immunohistochemiczna). Na podstawie materiału otrzymanego do badania mikroskopowego określa się typ oraz podtyp morfologiczny raka, tj. stwierdza się czy jest on drobnokomórkowy (DRP) czy niedrobnokomórkowy (NDRP), a w przypadku diagnostyki NDRP ustala się, czy wykazuje on różni-

cowanie gruczolowe, czy płaskonabłonkowe. Dokładne określenie postaci morfologicznej nowotworu wymaga wykonania dodatkowych badań z wykorzystaniem znakowanych przeciwciał immunohistochemicznych (najczęściej stosowane jest przeciwciało TTF-1, którego ekspresja wskazuje na różnicowanie gruczolowe raka, lub przeciwciało p40 lub p63, wskazujące na immunofenotyp raka płaskonabłonkowego). W przypadku gdy nie uda się ustalić postaci morfologicznej raka, a wyniki wykonanych reakcji immunohistochemicznych są negatywne, wówczas nowotwór określa się mianem raka niedrobnokomórkowego typu NOS (ang. *not otherwise specified*), czyli bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego (Ambroziewicz 2020).

W przypadku uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy równoczesnym występowaniu cech klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo nowotworu zespół wielospecjalistyczny może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (Krzakowski 2022).

Obecnie diagnoza raka płuca obejmuje również **badania molekularne**. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić z użyciem materiału tkankowego i cytologicznego (np. w aspiracie uzyskanym z biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Alternatywą dla badań molekularnych z wykorzystaniem tkanek lub materiału cytologicznego jest zastosowanie krążącego we krwi wolnego od osocza DNA (cfDNA), tzw. biopsja płynna (Krzakowski 2022).

Osoby z rozpoznaniem rakiem gruczolowym lub rakiem niedrobnokomórkowym typu NOS (tj. NDRP bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego) powinny mieć wykonane badania w kierunku występowania mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1. Badania te umożliwiają indywidualny dobór leczenia. Zatem możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, u chorych na gruczolakoraka i NDRP typu NOS, należy ocenić w oparciu o obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność), które występują *de novo* u odpowiednio 10-15% oraz 1% pacjentów. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji zaleca się wykonanie powtórnej biopsji w celu obecności wtórnej mutacji T790M w genie EGFR (mutacja związana z opornością na TKI EGFR). Ocena statusu KRAS nie jest konieczna, ponieważ nie ma wpływu na wybór leczenia systemowego. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonym NDRP bez mutacji aktywujących w genie EGFR należy ocenić geny ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji, które występują odpowiednio u 3-5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji w obu genach powinna być potwierdzona przez hybrydyzację fluorescencyjną *in situ* (FISH). Wskazana jest jednak wstępna selekcja pacjentów na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych ALK i ROS1 za pomocą IHC. Obecność rearanżacji genu ALK lub ROS1 jest wskazaniem do zastosowania kryzotyningu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Obecnie do praktyki wprowadzana jest metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS), która umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu genów i skraca czas badań molekularnych. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że test NGS powinien być wykonywany wyłącznie w laboratoriach posiadających udokumentowane doświadczenie w tym zakresie. U chorych w zaawansowanym stadium choroby, kwalifikujących się do immunoterapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego określić należy ekspresję białka PD-L1 (Krzakowski 2022). U pacjentów z rozpoznaniem innym niż rak płaskonabłonkowy powinny być wykonane wszystkie markery predykcyjne, w tym również ekspresja białka PD-L1. U pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym wykonuje się wyłącznie predykcyjny test immunochemiczny w kierunku ekspresji białka PD-L1 (Ambroziewicz 2020).

W celu właściwego i skutecznego leczenia raka płuca niezbędne jest precyzyjne określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej, przeprowadzane w oparciu o klasyfikację TNM, która obejmuje ocenę:

- stanu guza pierwotnego (cecha T),
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N),
- narządów, w których mogą wystąpić przerzuty (cecha M) (Krzakowski 2022).

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określany jest kliniczny stopień zaawansowania NDRP. W Tab. 3 oraz w Tab. 4 zestawiono odpowiednio szczegółowy sposób klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM raka płuca oraz ocenę poszczególnych cech TNM (Krzakowski 2022, Szczeklik 2022). W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania nowotworu płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I - nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- II° - nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,
- III° - nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- IV° - rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca) (KRN 2013).

Na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (Krzakowski 2022, Szczeklik 2022). W momencie rozpoznania NDRP odsetek pacjentów w stadiach I-II, III i IV wynosi odpowiednio około 25%, 35% i 40%. (Krzakowski 2022)

W przypadku oceny stopnia zaawansowania DRP dotychczas stosowano uproszczoną klasyfikację, wyróżniającą postać ograniczoną (nowotwór nieprzekraczający połowy klatki piersiowej, ew. z zajęciem węzłów chłonnych wnękowych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, w tym także z ew. wysiękiem nowotworowym w jamie opłucnej po stronie guza) i postać rozsianą (ogniska nowotworu poza obszarem postaci ograniczonej). Obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM, tak jak w raku niedrobnokomórkowym. Częstość występowania DRP w stopniach I-III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w momencie rozpoznania około 35% i 65% (Krzakowski 2022, Szczeklik 2022).

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

Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2022).

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	

Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego*
T1(mi)	rak gruczolowy minimalnie inwazyjny**
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm*
T1b	guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm*
T1c	guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm*
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: - naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy - naciekający opłucną trzewną - guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤ 7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: - bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: - naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przelyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
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†
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)††
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

*Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

**Pojedynczy rak gruczolowy ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypłuczerzykowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk.

†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.

††Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Tab. 4. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2022).

Stopień	T	N	M
rak utajony	x	0	0
stopień 0	is	0	0
stopień IA1	1(mi)	0	0
	1a	0	0
stopień IA2	1b	0	0
stopień IA3	1c	0	0
stopień IB	2a	0	0
stopień IIA	2b	0	0
stopień IIB	1a, 1b, 1c	1	0
	2a	1	0
	2b	1	0
	3	0	0
stopień IIIA	1a, 1b, 1c	2	0
	2a, 2b	2	0
	3	1	0
	4	0, 1	0
stopień IIIB	1a, 1b, 1c	3	0
	2a, 2b	3	0
	3	2	0
	4	2	0
stopień IIIC	3	3	0
	4	3	0
stopień IVA	dowolny	dowolny	1a, 1b
stopień IVB	dowolny	dowolny	1c

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo i w tym okresie może zostać wykryty przypadkowo lub dzięki badaniu przesiewowemu - niskodawkowej tomografii komputerowej. Większość objawów raka płuc nie jest specyficzna dla tej choroby z racji częstego ich występowania w przypadku wielu innych chorób m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy gruźlicy.

Objawy raka płuca można podzielić na ogólnoustrojowe, związane z miejscowym wzrostem, związane z przerzutami oraz zespoły paranowotworowe:

- Objawy ogólnoustrojowe:
 - postępujący ubytek masy ciała i osłabienie - występująca późno,
 - ból stawów,
 - podwyższenie ciepłoty ciała,
 - zaburzenie czucia powierzchownego,

- objawy zakrzepowego zapalenie żył,
- Objawy związane z miejscowym wzrostem/szerzeniem się nowotworu:
 - kaszel - najczęstszy objaw, dotyczy 80% pacjentów (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu),
 - nawracające stany zapalne - dotyczy 40% pacjentów,
 - duszność - spowodowana płynem w jamie opłucnej, dotyczy 15% pacjentów,
 - ból w klatce piersiowej - dotyczy 15% pacjentów,
 - krwiotłucie - bardziej charakterystyczny objaw, który pojawia się u 20-50% pacjentów,
 - zaburzenia połykania,
 - nawracające zapalenie płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji) - wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom,
 - zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, najczęściej spotykany przy masywnym zajęciu śródpiersia, objawiający się obrzękiem głowy i szyi, czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwiadaczających się na skórze klatki piersiowej (objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych),
 - ból opłucnowy (przy zajęciu opłucnej),
 - ból barku promieniujący do palców ręki po tej samej stronie, charakterystyczny dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca,
 - zespół Hornera - choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem, (guz w szczycie płuca), może być objawem guza, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkodzając go,
 - zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu osierdzia i serca),
 - chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego),
 - dysfagia (w wyniku wtórnej achalazji lub masywnego zajęcia górnej części śródpiersia),
 - w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach (zespół żyły głównej górnej, objawy płynu w jamie opłucnej, niedodmy lub zapalenia płuc),
- Objawy związane z przerzutami:
 - powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych,
 - ból (lub bolesność uciskowa) kości, złamania patologiczne lub objawy uciskowe - rzadziej,

- w przypadku przerzutów do OUN: ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości,
- w przypadku przerzutów w wątrobie: powiększenie wątroby, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka,
- Zespoły paranowotworowe:
 - endokrynologiczne - zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny - ACTH, w surowicy krwi), zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół raka-wiaka, zespół Schwartz-Barttera (nadmierne wydzielanie hormonu antydiuretycznego - ADH), hiperkalcemia, hipoglikemia, nadczynność tarczycy, i inne,
 - nerwowo-mięśniowe - neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona (zaburzenie gospodarki wapniowej w organizmie), zapalenie wielomięśniowe,
 - skórne - rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE (toczeń rumieniowaty układowy), twardzina układowa,
 - kostne - osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate,
 - naczyniowe - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza,
 - hematologiczne - niedokrwistość, DIC (zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego) (Krawczyk 2015, KRN 2013, Krzakowski 2022, Szczeklik 2022).

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Ogółem 5 lat przeżywa 10-15% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-III A, 5 lat przeżywa około 40% pacjentów. Najgorzej rokującą grupę stanowią chorzy w IV stadium zaawansowania (u tych pacjentów występują przerzuty odległe do innych organów: kości, mózgu, wątroby, węzłów chłonnych), u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy. Obecnie w Polsce najczęściej pacjentów diagnozowanych jest w ostatnim stadium zaawansowania raka płuc (Szczeklik 2022, Gośliński 2019). Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2022).

Stadium zaawansowana NDRP wg klasyfikacji TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć
I (pacjenci po doszczętej resekcji NDRP)	60-80%
II (pacjenci po doszczętej resekcji NDRP)	40-50%
III A (pacjenci po doszczętej resekcji NDRP)	15-25%
III (pacjenci otrzymujący radio(chemio)terapię)	ok. 30%
IV	b.d.*

*mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy

Istnieją różne rodzaje statystyk, dzięki którym lekarz może ocenić szanse na wyzdrowienie pacjenta z NDRP, są to tzw. statystyki przeżycia. Specyficzny rodzaj statystyki przeżycia nazywany jest względnym wskaźnikiem przeżycia, często stosowany do przewidywania, w jaki sposób rak może wpłynąć na długość życia. Względny wskaźnik przeżycia określa, jakie jest prawdopodobieństwo, że osoby z NDRP przeżyją określony czas po wstępnej diagnozie lub po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z przewidywanym przeżyciem osób bez tej choroby nowotworowej (podobny wiek, rasa). Należy mieć na uwadze, że statystyki dotyczące przeżywalności osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są szacunkowe. Statystyki te opisują trendy w grupach osób, u których wcześniej zdiagnozowano tę samą chorobę, w tym określone stadium choroby (Cancer.net 2023).

Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazały, że 5-letni wskaźnik przeżycia dla wszystkich typów raka płuca wynosi 23% dla mężczyzn oraz 33% dla kobiet. W przypadku NDRP 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 28%. Wskaźniki przeżycia w przypadku raka płuca różnią się w zależności od kilku czynników, które obejmują: stadium raka, wiek i ogólny stan zdrowia danej osoby oraz skuteczność planu leczenia. Innym czynnikiem, który może wpływać na wyniki, jest podtyp raka płuca. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuca przedstawiono w Tab. 6. (Cancer.net 2023).

Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuca (Cancer.net 2023).

Rodzaj NDRP	Odsetek 5-letnich przeżyć
miejscowy NDRP	65%
regionalny NDRP	37%
NDRP z przerzutami odległymi	9%
NDRP ogółem	23%

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

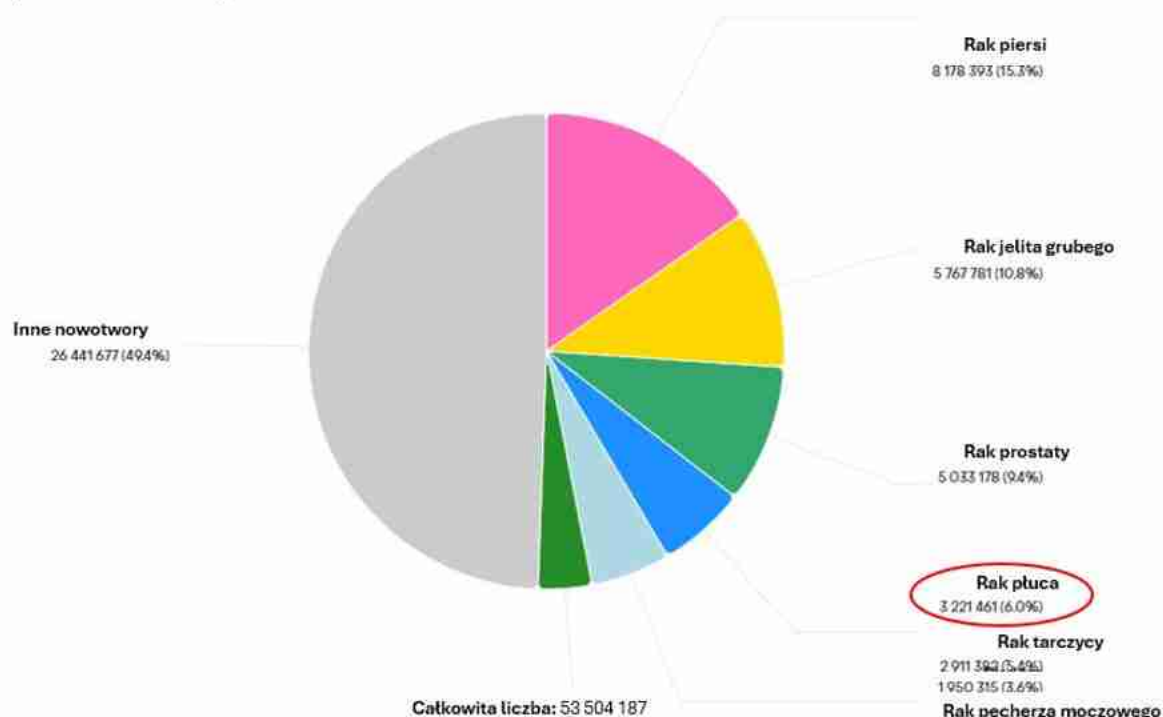
2.1.4.1 Chorobowość

Rak płuca, zarówno drobnokomórkowy jak i niedrobnokomórkowy jest drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno u mężczyzn jak i u kobiet na świecie (nie licząc raka skóry, który jest najczęściej występującym nowotworem, jednak często jest wyłączony z ogólnych statystyk związanych z nowotworami ze względu na różnice w jego charakterystyce oraz niski wskaźnik zgonów w porównaniu do innych nowotworów). U mężczyzn częściej od raka płuca występuje rak prostaty, podczas gdy u kobiet częściej występującym rakiem jest nowotwór piersi. Większość statystyk dotyczących raka płuca obejmuje zarówno drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jak i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Łącznie około 10-15% wszystkich raków płuca to DRP, a około 80-85% to NDRP. Główne podtypy NDRP to gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkokomórkowy. Te różne odmiany, które mają swój początek w różnych rodzajach komórek płucnych są klasyfikowane razem jako niedrobnokomórkowy rak płuca, ponieważ ich terapia i prognozy często wykazują podobne cechy (GLOBOCAN 2022, American Cancer Society 2023).

Europa i świat

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC Global Cancer Observatory) w 2022 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 3,2 mln, co stanowi 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 6). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2022 roku wynosiła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln (Tab. 7) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 6. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).



Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące częstości występowania raka płuca w analogiczny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy tj. rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej występujących nowotworów (po raku piersi, raku jelita grubego i raku prostaty oraz dla 3- i 5-letniej chorobowości również po raku pęcherza moczowego). W 2022 roku w krajach Europy 1-roczną chorobowość wyniosła ponad 246 tys., co stanowi 7,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Z kolei 3-letnia i 5-letnia chorobowość w Europie wynosiła odpowiednio 479 tys. i 610 tys. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
1-roczną chorobowość				
Ogółem	1 277 987	1 086 289	245 981	209 084
Mężczyźni	783 326	665 827	156 373	132 917
Kobiety	494 661	420 462	89 608	76 167
3-letnia chorobowość				

Ogółem	2 514 730	2 137 521	479 485	407 562
Mężczyźni	1 500 339	1 275 288	297 436	252 821
Kobiety	1 014 391	862 232	182 049	154 742
5-letnia chorobowość				
Ogółem	3 221 461	2 738 242	610 169	518 644
Mężczyźni	1 898 235	1 613 500	374 455	318 287
Kobiety	1 323 226	1 124 742	235 714	200 357

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

W Tab. 8 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku częstości występowania raka płuca w 20 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajami o najniższym wskaźniku chorobowości jest Bułgaria, Szwecja i Rumunia, podczas gdy w Danii, Holandii i Niemczech odnotowano najwyższy współczynnik chorobowości (EIU 2020).

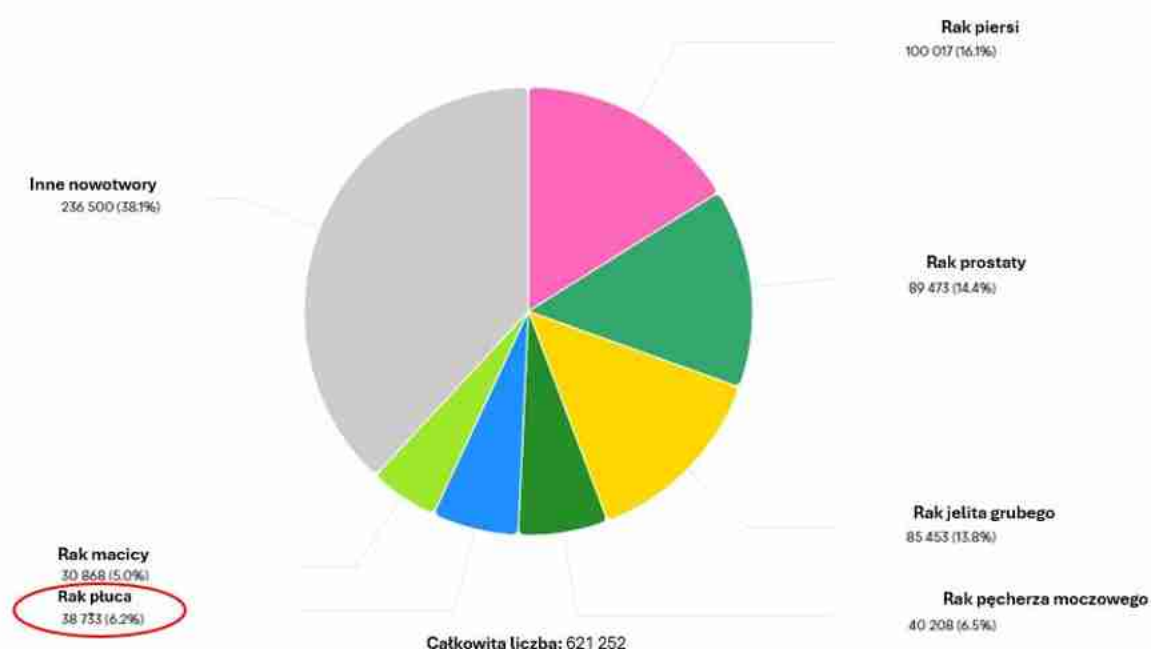
Tab. 8. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 20 krajach EU (EIU 2020).

Kraj/Region	Chorobowość (wsp./na 100 tys.)
Austria	67
Belgia	56
Bułgaria	32
Chorwacja	61
Czechy	52
Dania	80
Finlandia	47
Francja	49
Grecja	47
Hiszpania	67
Holandia	79
Irlandia	50
Niemcy	78
Norwegia	66
Polska	40
Rumunia	32
Szwecja	32
Wlk. Brytania	77
Węgry	50
Włochy	53
Europa	54
Świat	41

Polska

Rak płuca jest piątym co do częstości występowania nowotworem w Polsce (po raku piersi, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC Global Cancer Observatory) w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38,7 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 7). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość w Polsce w 2022 roku wynosiła odpowiednio 15,5 tys. i 30,4 tys. Przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworu płuca 5-letnia, 3-letnia i jednoroczna chorobowość w Polsce w 2022 roku wynosił odpowiednio 32,9, 25,8 i 13,2 tys. (Tab. 9) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).



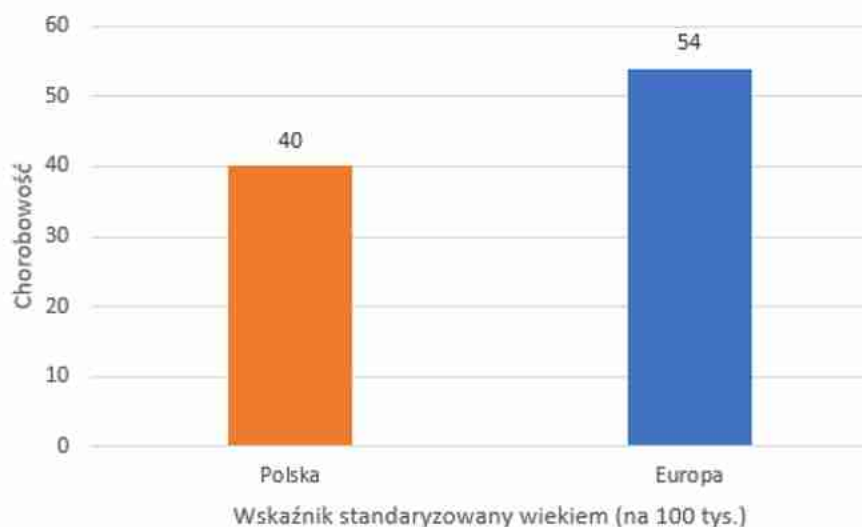
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-rocza chorobowość		
Ogółem	15 539	13 208
Mężczyźni	9 501	8 076
Kobiety	6 038	5 132
3-letnia chorobowość		
Ogółem	30 395	25 836
Mężczyźni	18 088	15 375
Kobiety	12 307	10 461
5-letnia chorobowość		
Ogółem	38 733	32 923
Mężczyźni	22 776	19 360
Kobiety	15 957	13 563

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki chorobowości spowodowanej przez rak płuca w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 40 na 100 tys. osób dla Polski vs. 54 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 8) (EIU 2020).

Ryc. 8. Wskaźnik chorobowości raka płuca w Polsce i w Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2020).



W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono chorobowość 5-letnią i 10-letnią skumulowaną dla nowotworu oskrzela i płuca (ICD-10: C34). Liczba osób żyjących z chorobą nowotworową rozpoznaną w ciągu poprzedzających 5 lat (2021-2017) wyniosła w Polsce 33 740. Z kolei liczba osób żyjących z nowotworem rozpoznany w ciągu poprzedzających 10 lat (2021-2012) wyniosła 45 264. Zarówno 5- jak i 10-letnia chorobowość w 56% dotyczyła mężczyzn. Chorobowość 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C34, z uwzględnieniem płci oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10:C34 (rak oskrzela i płuca) w 2021 roku w Polsce (KRN 2021).

Populacja	Chorobowość 5-letnia		Chorobowość 10-letnia	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	33 740	28 679	45 264	38 474
Mężczyźni	18 943	16 102	25 280	21 488
Kobiety	14 797	12 577	19 984	16 986

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Dane dotyczące chorobowości na raka złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych dostępna była dla 2019, 2009 i 1999 roku (MPZ 2019). W ciągu ostatnich 20 lat odnotowano 18,6-procentowy wzrost liczby chorych na raka tchawicy, oskrzeli i płuc (Tab. 11).

Tab. 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Razem (po zaokr.)
1999	20 268,24	5 278,73	25 546,97	25 547
2009	20 274,03	7 909,96	28 183,99	28 184
2019	20 839,14	9 453,67	30 292,81	30 293

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca zwiększyła się z 57 729 w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku. Trend wzrostowy liczby chorych z rakiem płuca w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ zestawiono w Tab. 12. Odnotowana w 2017 roku liczba przypadków równa 63 229 odpowiada współczynnikowi chorobowości 16,5 na 100 tys. (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 roku wg danych GUS) (Adamek 2021).

Tab. 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).

Dane	Rok					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych na raka płuca	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229
Liczba chorych z NDRP*	49 070	50 377	5 1870	52 530	53 327	53 745

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

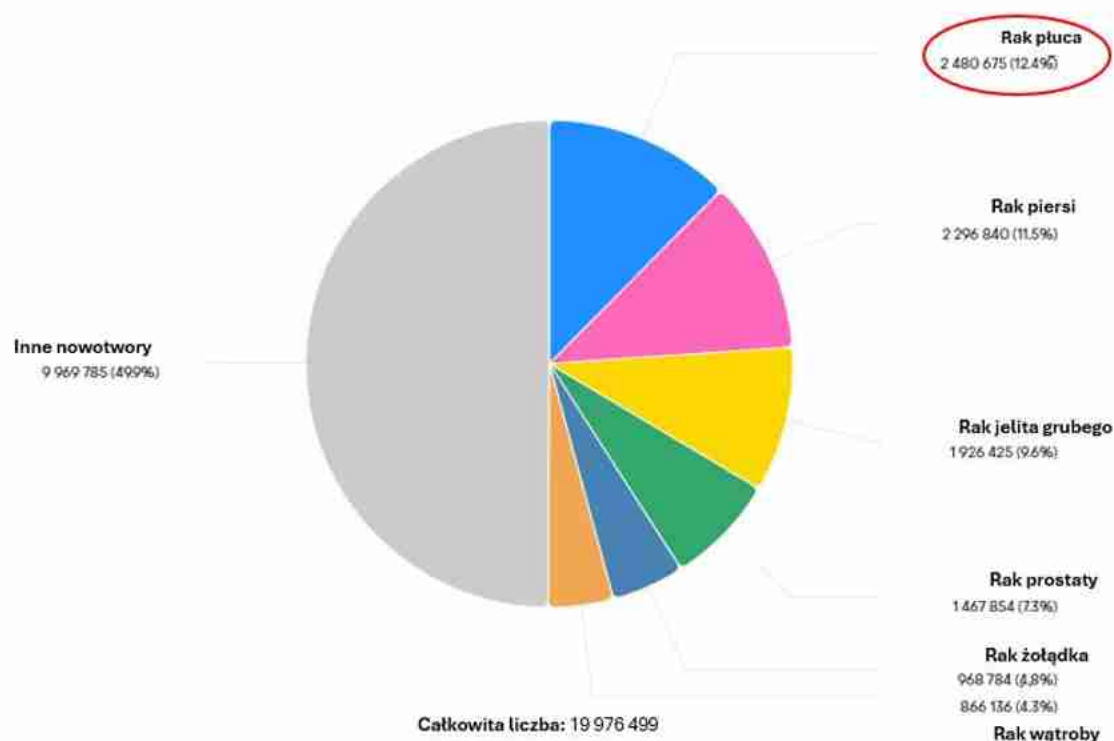
2.1.4.2 Zapadalność i umieralność

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. Skala problemu i niekorzystna dynamika epidemiologiczna w ostatnich latach stała się bodźcem do poszukiwania nowych strategii, rozwiązań i wręcz rewolucyjnych zmian dotyczących standardów diagnostyki i leczenia nowotworu płuca, a także wprowadzenia do rutynowego postępowania klinicznego nowych terapii oraz technologii (Chrostowska-Wynimko 2020).

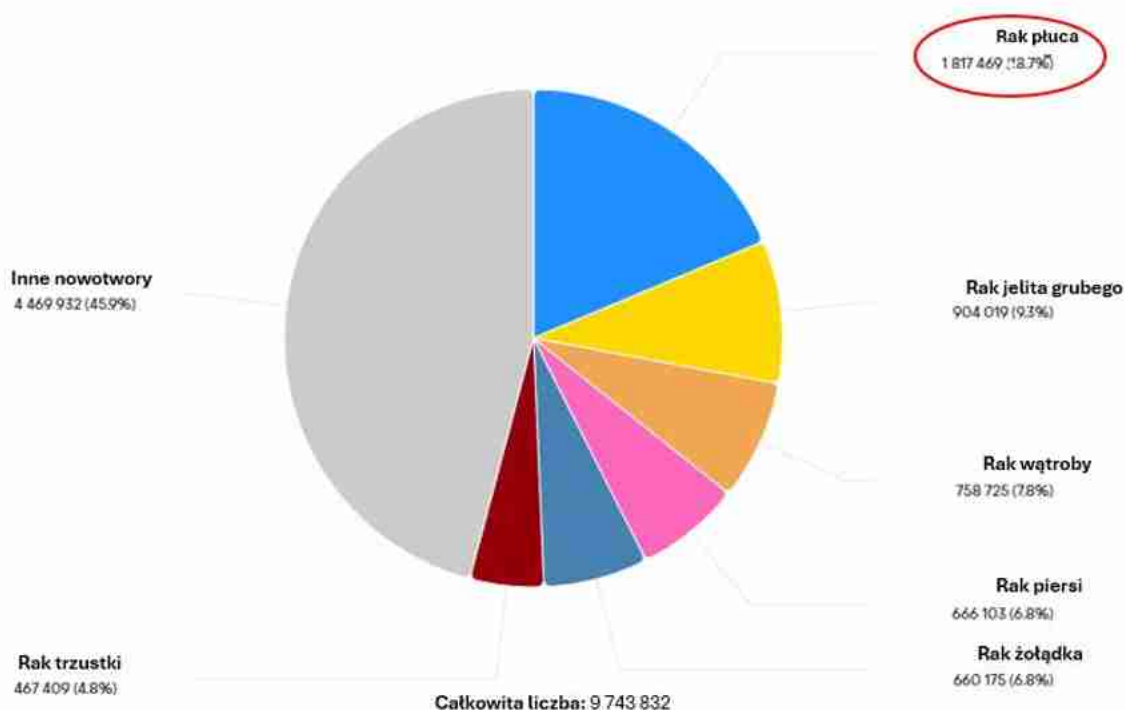
Europa i świat

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku na świecie odnotowano blisko 2,5 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 12,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 9). Rak płuca stanowi odpowiednio u mężczyzn i kobiet 15,2% i 9,4% wszystkich nowotworów. W 2022 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie - zarejestrowano ponad 1,8 mln zgonów, co stanowi 18,7% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 10) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 9. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 10. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w podobny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy

tj. rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. W 2022 roku w krajach Europy odnotowano blisko 485 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowi 10,8% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory oraz blisko 376 tys. zgonów, co z kolei stanowi 18,9% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił odpowiednio u mężczyzn i kobiet 13,4% i 7,9% wszystkich nowotworów. Na raka płuca blisko 2-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2022). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Zapadalność				
Ogółem	2 480 675	2 108 574	484 554	411 871
Mężczyźni	1 572 045	1 336 238	317 284	269 691
Kobiety	908 630	772 336	167 270	142 180
Umieralność				
Ogółem	1 817 469	1 544 849	375 784	319 416
Mężczyźni	1 233 241	1 048 255	251 187	213 509
Kobiety	584 228	496 594	124 597	105 907

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

W Tab. 14 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym wskaźniku zachorowalności jak również z najniższą śmiertelnością jest Szwecja. Z kolei w Danii, Węgrzech i w Holandii odnotowano najwyższy współczynnik zachorowalności, a na Węgrzech i następnie w Polsce odnotowano największy wskaźnik umieralności. (EIU 2020).

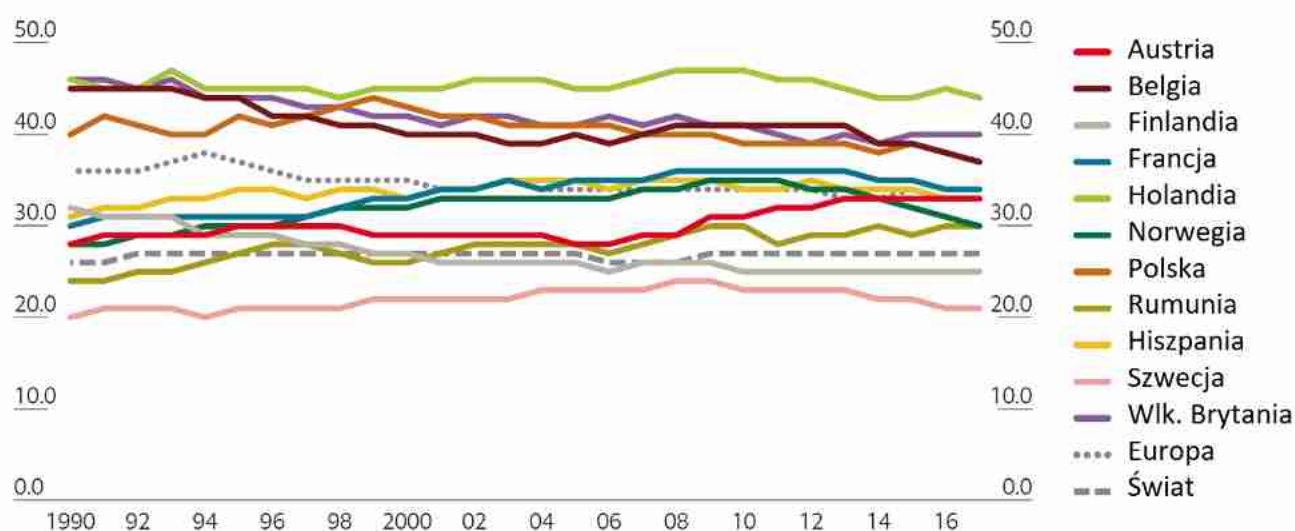
Tab. 14. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach UE (EIU 2020).

Kraj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
Austria	33	24
Belgia	37	32
Bułgaria	28	33
Chorwacja	38	31
Czechy	33	27
Dania	44	35
Finlandia	25	20
Francja	34	29
Grecja	36	33
Hiszpania	33	25
Holandia	44	36

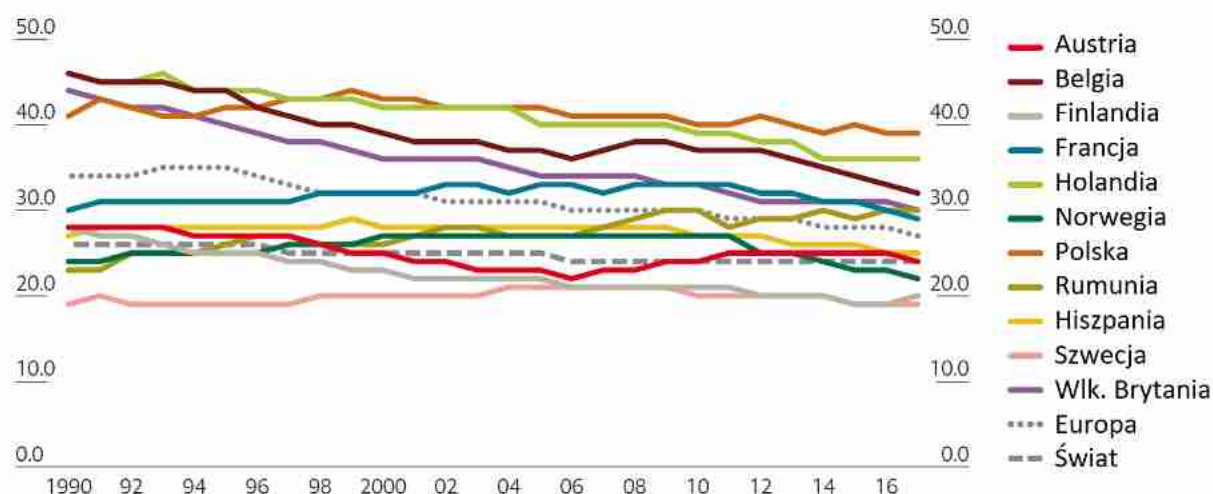
Irlandia	32	27
Niemcy	38	28
Norwegia	30	22
Polska	37	39
Rumunia	30	30
Szwecja	21	19
Węgry	45	45
Wlk. Brytania	40	30
Włochy	30	24
Europa	33	27
Świat	27	24

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w latach 1990-2017 w krajach europejskich przedstawiono odpowiednio na Ryc. 11 i Ryc. 12. Na podstawie analizy danych dotyczących zapadalności na raka płuca wnioskować można o stale niskim, w porównaniu z innymi krajami, wskaźniku zapadalności w Szwecji oraz stale podwyższonym wskaźniku w Holandii. W przypadku pozostałych państw tendencja zmian jest zróżnicowana. Przykładowo, w Norwegii i Rumunii odnotowano tendencje wzrostowe, podczas gdy Belgia i Finlandia doświadczyły znacznych spadków liczby zachorowań na nowotwór płuca. Z kolei w Wielkiej Brytanii liczba zachorowań spadała do 2011 roku, po czym uległa stabilizacji. W przypadku wskaźników umieralności na raka płuca w krajach o początkowo wysokich wskaźnikach tj. Belgia, Wielka Brytania i Holandia przez lata odnotowywano spadek liczby zgonów z powodu raka płuca, przez co najwyższym wskaźnikiem zgonów w 2017 roku charakteryzowała się Polska. W Szwecji konsekwentnie w ciągu 27 lat odnotowywano najniższy wskaźnik umieralności, przy czym w 2017 roku Szwecji, w zakresie najmniejszej liczby zgonów z powodu raka płuca, dorównuje również Finlandia (EIU 2021).

Ryc. 11. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



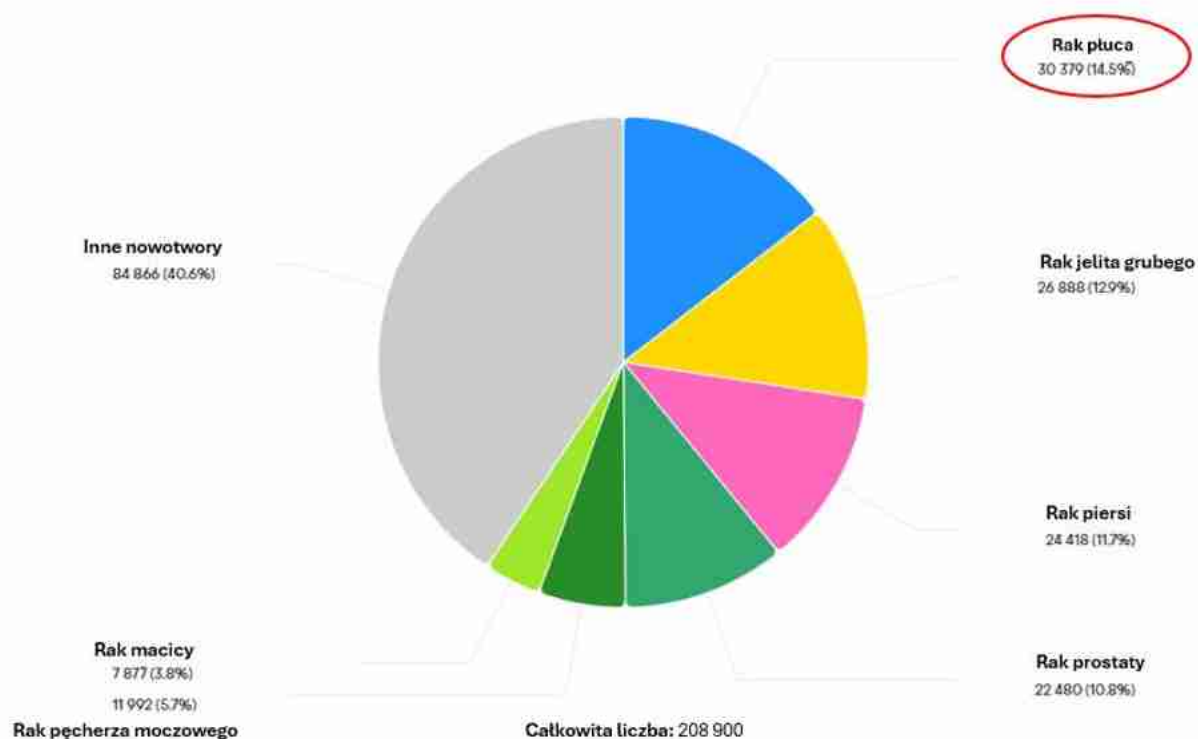
Ryc. 12. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



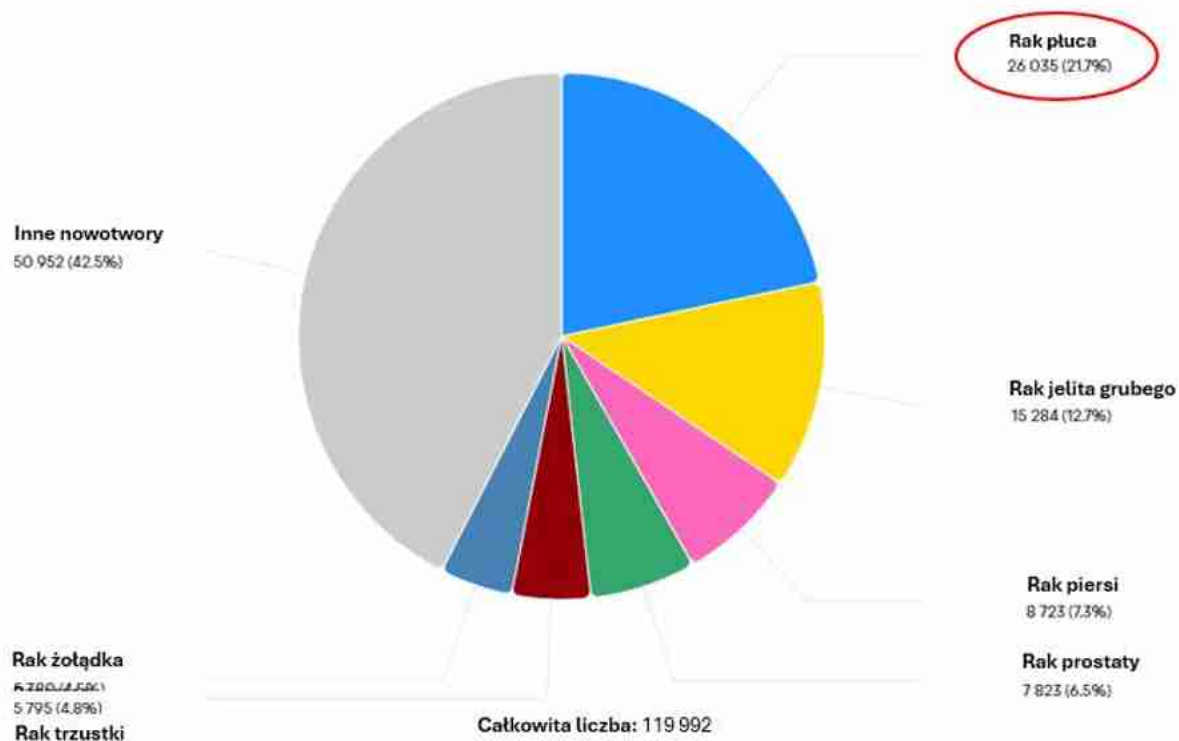
Polska

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku w Polsce odnotowano blisko 30,4 tys. nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 14,5% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 13). Rak płuca stanowił drugi, po raku prostaty, pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (17,6%) i trzeci, po raku piersi i jelita grubego, u kobiet (11,2%). W 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 14). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2022). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Polsce zestawiono w Tab. 15.

Ryc. 13. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 14. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



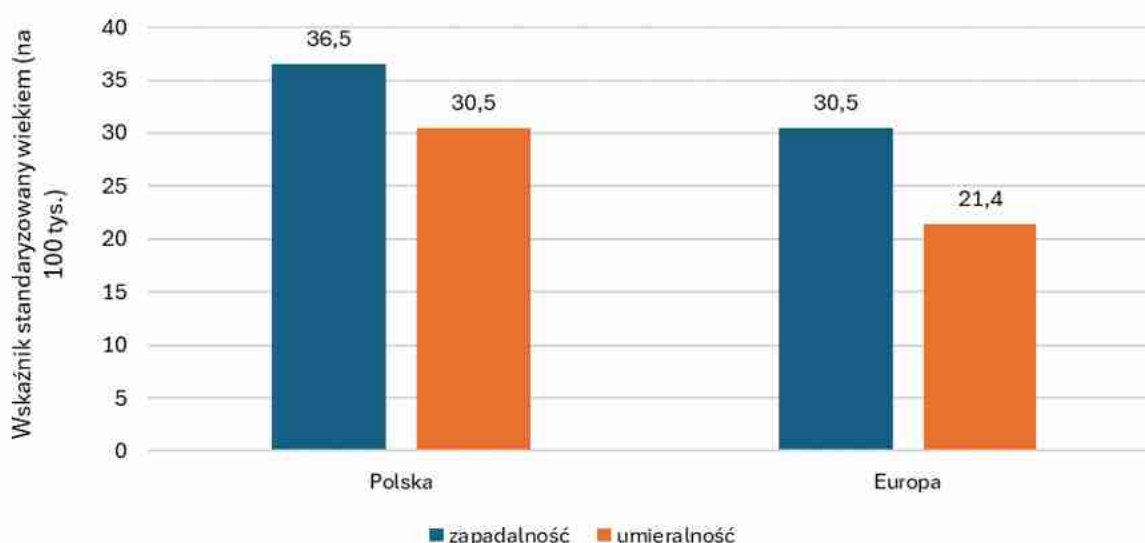
Tab. 15. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP	Rak płuca	NDRP
Ogółem	30 379	25 822	26 035	22 130
Mężczyźni	19 206	16 325	16 596	14 107
Kobiety	11 173	9 497	9 439	8 023

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem płuca w Polsce są gorsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 36,5 i 30,5 na 100 tys. osób dla Polski vs. 30,5 i 21,4 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 15) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 15. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).



Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 roku odnotowano 20 572 zachorowań oraz 20 841 zgonów z powodu raka płuca. Liczby zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2021 zestawiono w Tab. 16. Rokrocznie w latach 2010-2021 odnotowywana była większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań, co może wskazywać na pewne braki w rejestracji zachorowań na raka płuca. Wyższa zapadalność i umieralność w latach 2010-2021 obserwowana była rokrocznie u mężczyzn w porównaniu z kobietami. W ostatnich jednak latach zapadalność i umieralność na raka płuca spada u mężczyzn i jednocześnie wzrasta u kobiet. Obserwowany w 2020 roku spadek liczby zachorowań na nowotwory złośliwe został prawdopodobnie spowodowany odrażaniem diagnozy związanej z pandemią COVID-19 oraz innymi restrykcjami wynikającymi z restrykcji pandemicznych (np. przekształcenie szpitali i oddziałów w jednostki jednolite).

Tab. 16. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2021 (KRN 2021).

Populacja	Rok												
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	

Zapadalność												
Ogółem	2132 1	2135 8	22 387	2196 8	2248 1	2256 1	2300 9	2207 3	2192 7	2296 2	1895 2	2057 2
Mężczyźni	1511 9	1487 1	1554 7	1488 2	1497 8	1484 2	1499 6	1413 0	1382 6	1406 3	1160 6	12 332
Kobiety	6202	6487	6840	7086	7503	7719	8013	7943	8101	8629	7346	8240
Zgony												
Ogółem	2234 7	2221 6	2261 6	2262 8	2317 6	2371 3	2381 2	2332 4	2369 5	2310 7	2221 3	2084 1
Mężczyźni	1618 6	1596 1	1618 2	1598 1	1582 7	1623 8	1617 7	1549 9	1561 9	1490 2	14 211	1304 6
Kobiety	6161	6255	6434	6647	7349	7475	7635	7825	8076	8205	8002	7795

Dane dotyczące zachorowalności na raka złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych dostępne była dla 2019, 2009 i 1999 roku (MPZ 2019). W ciągu ostatnich 20 lat odnotowano 22-procentowy wzrost liczby chorych na raka tchawicy, oskrzeli i płuc (Tab. 17). Dane dotyczące liczby zgonów wskazały 25-procentowy wzrost umieralności z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc w ciągu ostatnich 20 lat (Tab. 17).

Tab. 17. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).

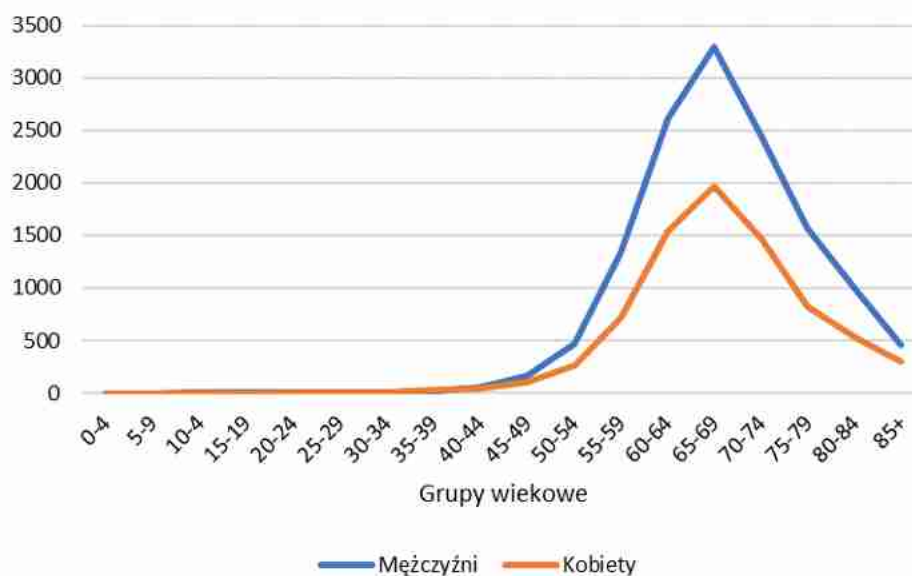
Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Razem (po zaokr.)
Zapadalność				
1999	19 645,73	4 946,07	24 591,81	24 592
2009	20 034,63	7 296,41	27 331,04	27 331
2019	20 889,71	9 128,72	30 018,43	30 018
Zgony				
1999	19 880,04	5 027,09	24 907,13	24 907
2009	20 684,03	7 397,70	28 081,73	28 082
2019	21 757,82	9 448,05	31 205,87	31 206

Według publikacji Wojciechowskiej i wsp. z 2023 roku dokładna liczba nowych przypadków nowotworów odnotowana w 2022 roku nie jest jeszcze znana. Przyczyną powyższego jest sposób zbierania danych, który wiąże się z 2-letnim „opóźnieniem” celem zapewnienia kompletności danych. Prognozę zachorowalności w roku 2022 przeprowadzono na podstawie trendu z lat 2010-2019. Szacuje się, że liczba zachorowań na nowotwory będzie wzrastać, a nowotwór płuc będzie drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Liczba przypadków na raka płuc w 2022 roku szacowana jest na 14 383 u mężczyzn (14% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn) i 9 198 u kobiet (10% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet). Z kolei szacunkowa liczba zgonów w 2022 roku wynosi 14 921 u mężczyzn (26% wszystkich zgonów na nowotwory u mężczyzn) i 9 133 u kobiet (19% wszystkich zgonów na nowotwory u kobiet) (Wojciechowska 2023).

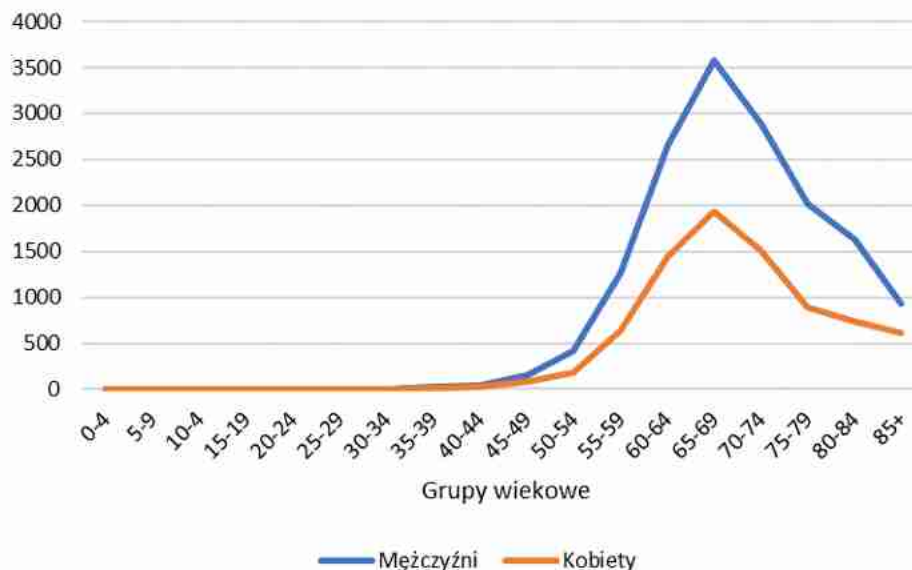
Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem - 95-96% przypadków występuje u osób po 50. roku życia, a ponad połowa po 65. roku życia. Według danych z KRN w 2018 roku najwięcej zachorowań i jednocześnie najwięcej zgonów na raka płuca zarówno u kobiet jak i u mężczyzn obserwowanych jest w grupie wiekowej 65-69 lat (Wojciechowska 2020).

Liczbę zachorowań i zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych przedstawiono odpowiednio na Ryc. 16 i Ryc. 17.

Ryc. 16. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).



Ryc. 17. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).



2.1.4.3 Rokowanie w Polsce

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych. Odpowiada za 25,56% wszystkich zgonów z powodu nowotworu w Polsce. Roczna śmiertelność w następstwie tej choroby jest jednocześnie wyższa niż zachorowalność. 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. Od połowy lat 90. ubiegłego wieku w większości państw europejskich obserwuje się tendencję

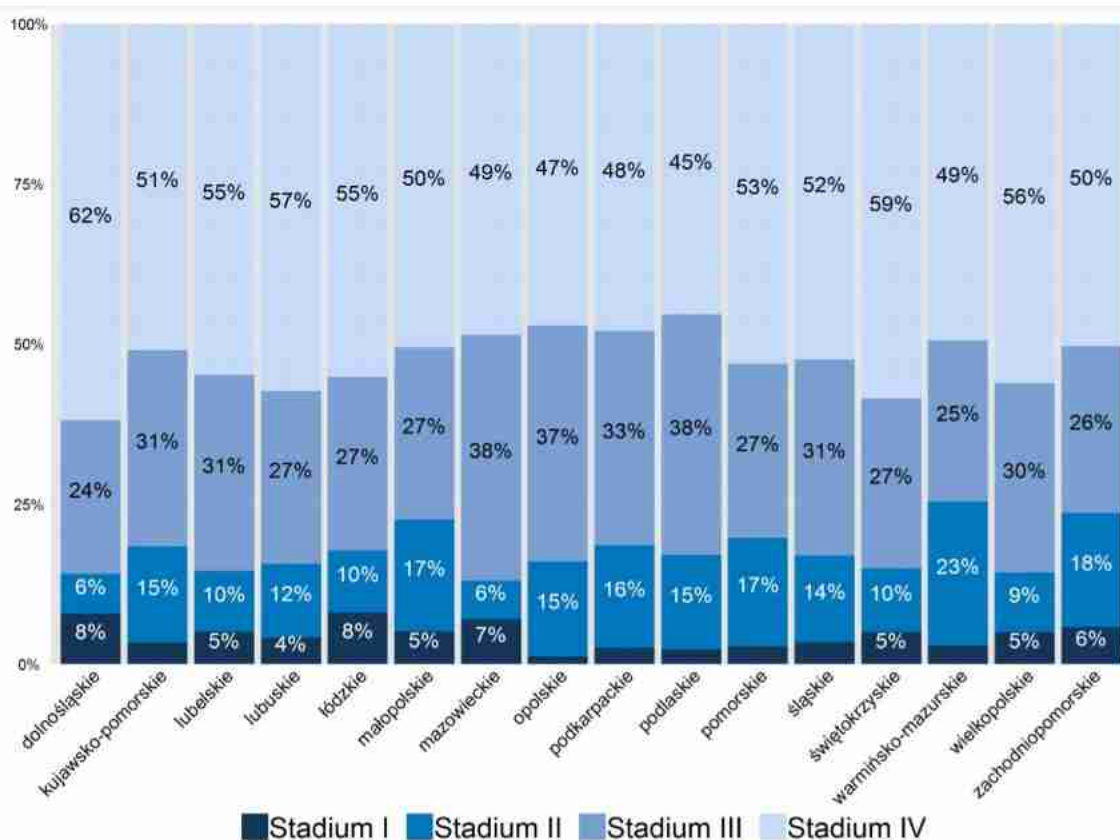
spadkową, jeśli chodzi o zachorowalność na raka płuca u mężczyzn - odwrotnie niż w przypadku kobiet, u których wzrasta ona z roku na rok (Ambroziewicz 2020, MPZ 2019).

Pięcioletnie przeżycia uzyskuje się w Polsce u zaledwie 15% chorych z rakiem płuca, ponieważ aż 80% wykrywanych w Polsce nowotworów złośliwych płuc jest już w tak zaawansowanym stadium, że nie nadaje się do leczenia operacyjnego. Do zabiegu operacyjnego kwalifikuje się w przybliżeniu 30% chorych, z czego około 40% z nich przeżywa 5 lat. Wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego są dużo gorsze, u około 40% chorych pacjentów już w momencie ustalenia rozpoznania nowotwór jest w takim stadium zaawansowania, że leczenie jest niemożliwe (Ambroziewicz 2020).

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na długość życia chorych z rakiem płuca jest wczesne rozpoznanie nowotworu uwzględniające jego stopień zaawansowania i typ histologiczny.

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Zgodnie z danymi publikowanymi przez Ministerstwo Zdrowia (mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia) chorzy na raka płuca najczęściej rozpoczynają leczenie w ostatnim tj. IV stopniu zaawansowania nowotworu - od 45% chorych w województwie podlaskim do 62% chorych w dolnośląskim. Z kolei odsetek raka płuca rozpoznawanego w I stadium jest bardzo niski - w żadnym województwie nie przekracza 10% (najmniej tj. 1% odnotowano w województwie opolskim). Strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuc według województw przedstawiono na Ryc. 18 (MPZ 2015).

Ryc. 18. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).



Na podstawie wyników badania Eurocare-5 z 2013 roku na Ryc. 19 przedstawiono wskaźniki 5-letniego przeżycia względnego chorych na raka płuca w krajach Europy, w tym Polski, dla której dane oszacowano na 13-procentowej próbie populacji objętej rejestrem nowotworów. Średnia wartość wskaźnika 5-letniego przeżycia względnego chorych na raka płuca wyniosła 13%. Najwyższy poziom wskaźnika odnotowała Austria, Niemcy, Belgia i Szwajcaria, a najniższy Litwa, Wielka Brytania i Bułgaria. Mimo korekty danych krajowych, autorzy badania Eurocare-5 mają wątpliwości dotyczące danych z Polski (wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego wyniósł 14,4%). Uznali oni, że wartość wskaźnika przekraczająca 14% (obojętnie z jakiego kraju pochodzą) nasuwa wątpliwości co do jakości danych, a zwłaszcza kompletności danych dotyczących zgonów na raka płuca (Chrostowska-Wynimko 2017).

Najwyższy wskaźnik 5-letnich przeżyć odnotowano w populacji mężczyzn w grupie wiekowej 15-44 lata, natomiast najniższy w grupie wiekowej 75+ (odpowiednio 29,9% i 8,8%). Najwyższy wskaźnik przeżywalności u kobiet, podobnie jak u mężczyzn, obserwowany jest w grupie wiekowej 15-44 lata (Dylewska 2016).

Ryc. 19. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych (Dylewska 2016).



Na podstawie zbioru przypadków nowotworów zdiagnozowanych w latach 1999-2010, zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów przeprowadzono analizę przeżyć. Wskaźniki 5-letnich przeżyć pacjentów skumulowanych dla nowotworu tchawicy, oskrzela i płuc zdiagnozowanego w latach 1999-2010 wzrosły z 11,3 do 12,6 u mężczyzn (wzrost o 11,5%) oraz z 16,8 do 18,5 u kobiet (wzrost o 10,1%) (Wojciechowska 2017). Szczegółowe dane dotyczące wskaźników 5-letnich przeżyć względnych zdiagnozowanych w latach 1999-2010 przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).

Diagnoza, lata	Mężczyźni			Kobiety		
	Liczba	Wskaźnik	95% CI	Liczba	Wskaźnik	95% CI
1999-2001	38 438	11,3	11,0-11,7	10 160	16,8	16,0-17,5
2002-2004	39 505	11,8	11,4-12,1	11 750	17,5	16,8-18,2
2005-2007	40 306	13,8	13,4-14,1	13 921	19,3	18,6-20,0

2008-2010	40 243	12,6	12,2-12,9	16 226	18,5	17,9-19,2
-----------	--------	------	-----------	--------	------	-----------

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie:

- leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta,
- leczenie o założeniu paliatywnym, czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie,
- leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia (MP 2021).

Sposób leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia NDRP można wyróżnić:

- leczenie operacyjne,
- radioterapię,
- chemioterapię,
- leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane),
- immunoterapię.

W przypadku, gdy stopień zaawansowania nowotworu nie jest duży (I i II stopień zaawansowania oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA) pacjenci mogą być kwalifikowani do leczenia radykalnego np. operacji, która ma na celu usunięcie guza w całości. W większości (ok. 70%) przypadków w chwili rozpoznania choroba jest jednak zbyt zaawansowana, by można było poddać pacjentów leczeniu chirurgicznemu. Do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są chorzy w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do resekcji miąższu płucnego oraz okolicznych węzłów chłonnych. Istnieje kilka technik operacyjnych. Podstawową metodą jest wycięcie płata płuca (lobektomia). W przypadku gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat, stosuje się bilobektomię lub pneumonektomię (Chrostowska-Wynimko 2017, MP 2021).

U chorych z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, zastosowanie ma radioterapia i leczenie systemowe lub skojarzenie obu tych metod. Radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią jako główna metoda leczenia stosowana jest przede wszystkim u chorych w III stopniu zaawansowania oraz we wcześniejszych stadiach, w przypadku przeciwwskazań do resekcji. Jako główną metodę leczenia pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP stosuje się leczenie systemowe (Chrostowska-Wynimko 2017).

Chemioterapia w niektórych przypadkach może być stosowana jako leczenie indukcyjne przed radykalnym leczeniem chirurgicznym. W przypadku NDRP w II stopniu zaawansowania chemioterapię stosuje się jako uzupełnienie resekcji chirurgicznej, a w stopniu IIIA jako leczenie przedoperacyjne. U pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stopnie IIIB i IV) przy braku odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii lub jeśli dojdzie do nawrotu nowotworu, można zastosować leczenie drugiej linii. W ramach chemioterapii stosowanej u pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, w ramach pierwszej linii leczenia, stosuje się schemat zawierający cisplatynę w połączeniu z jednym z następujących leków: etopozyd, winorelb-

na, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Stosowanie karboplatyny (zamiast cisplatyny) w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami można rozważyć jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane tylko w skojarzeniu z cisplatyną). Schematy bez pochodnych platyny można rozważyć tylko w przypadku przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów zawierających dwa leki stanowiące pochodne platyny można rozważyć chemioterapię jednodawkową (np. winorelbina doustnie lub dożylnie) (Chrostowska-Wynimko 2017, Krzakowski 2022).

Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po drugim cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3-4 cykli, jednak chorzy z postępującą odpowiedzią mogą zastosować dodatkowe 2 cykle leczenia (łącznie 6 cykli chemioterapii). Zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksedem (w Polsce nierefundowane) po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi po początkowej chemioterapii może wydłużyć czas całkowitego przeżycia (różnica - 1-3 miesiące w porównaniu z chemioterapią bez dalszego leczenia podtrzymującego). U chorych o bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg skali WHO) bez przetrwałych działań niepożądanych po początkowej chemioterapii i z rozpoznaniem raka nieptaskonabłonkowego zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksedem wydłuża czas do progresji choroby. (Chrostowska-Wynimko 2017, Krzakowski 2022).

Pooperacyjne naświetlanie w przypadku NDRP stosowane jest w wyjątkowych sytuacjach (np. przy obecności komórek nowotworowych w linii cięcia lub masywnego zajęcia węzłów chłonnych z przejściem nowotworu poza ich torebkę). U pacjentów w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB radioterapię lub radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią stosuje się jako leczenie radykalne. W IV stopniu zaawansowania raka płuca radioterapia ma zastosowanie jako leczenie paliatywne (Chrostowska-Wynimko 2017).

W ciągu ostatnich lat do leczenia raka płuca wprowadzono dwie grupy leków: leki ukierunkowane molekularnie oraz preparaty działające na zasadzie immunoterapii.

Zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie ograniczone jest do chorych na gruczolakoraka z obecnością określonych mutacji w genach EGFR, ALK lub ROS (łącznie do 15% chorych). W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie EGFR w ramach I linii leczenia preferowane jest stosowanie afatynibu, dakomitynibu lub ozymetrynibu. U chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 obecnie stosuje się leczenie z wykorzystaniem substancji czynnej kryztotyrib (ALK lub ROS1), alektynib lub cerytynib lub brygatynib (rearanżacja genu ALK), entrektyrib (rearanżacja genu ROS1). Wszystkie wymienione wyżej leki stosuje się doustnie i podaje do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Leki ukierunkowane molekularnie pozwalają uzyskać większą skuteczność w porównaniu do dostępnej chemioterapii, wykazując lepszą tolerancję leczenia i wygodniejszą formę stosowania (MP 2021, NCCN 2024).

Drugą, nową grupę leków stanowią tzw. inhibitory punktów kontroli immunologicznej. Leki te podawane są dożylnie, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. W zależności od danego leku można je stosować od razu po rozpoznaniu rozsiewu choroby (w I linii leczenia) lub po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia), zależnie od typu histologicznego nowotworu i ekspresji PD-L1. Stosowanie immunoterapii wiąże się z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby i czasem przeżycia pacjentów. Terapia jest zwykle dobrze tolerowana. W ramach immunoterapii NDRP w

IV stopniu zaawansowania w I linii leczenia stosuje się między innymi: pembrolizumab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, atezolizumab (inhibitor PD-L1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez, niwolumab (inhibitor PD-1) stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, cemiplimab (inhibitor PD-1) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (MP 2021, Krzakowski 2022, NCCN 2024).

Podsumowując, leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie rozsiaanej postaci NDRP może obejmować: chemioterapię, zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR, ALK, ROS1), immunoterapię, radioterapię paliatywną lub wyłącznie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy) oraz cech molekularnych guza. U pacjentów z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi leczeniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Przy wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę również wiek pacjenta, stan ogólny oraz obecność chorób współistniejących (Krzakowski 2022).

Pełne wyleczenie w odniesieniu do pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca jest wyjątkowo rzadkie, stąd też szczególnie ważne jest leczenie paliatywne, mające na celu przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości (Chrostowska-Wynimko 2017).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia NDRP przeprowadzono w dniu 21.05.2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące I linii leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2024 roku,
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2023 roku (aktualizacja względem 2022),
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2021 (aktualizacja względem 2017) i 2023 roku.

W Tab. 19. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny uwzględniono w trzech wytycznych klinicznych: wytycznych europejskich tj. *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2023), wytycznych opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2024) oraz wytycznych *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2023). Według wytycznych ESMO cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (z pemetreksedem w histologii innej niż płaskonabłonkowa) rekomendowany jest w I

linii leczenia zaawansowanego NDRP, niezależnie od histologii, u pacjentów w stanie sprawności PS: 0-1, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii (poziom rekomendacji: I, A). W wytycznych NCCN w I linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z ekspresją PD-L1 1%-49% oraz PD-L1 \geq 50% cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną jest zalecaną terapią (kategoria 1 rekomendacji), z kolei cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną/cisplatiną wymieniany jest jako inne zalecane terapie w leczeniu raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NOS (kategoria 1). W leczeniu raka płaskonabłonkowego cemiplimab + paklitaxel + karboplatyna/cisplatylna stanowi preferowany schemat leczenia (kategoria 1 rekomendacji). Według wytycznych ASCO wyłącznie pacjentom z ujemnym (<1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1, zarówno w płaskojak i niepłaskonabłonkowym NDRP klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba).

Do opcji leczenia wskazywanych przez wytyczne w I linii leczenia pacjentów z NDRP, bez mutacji w EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1, należą:

- w przypadku ekspresji PD-L1 <50%:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, PTOK 2022, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - chemioterapia (schematy dwulekowe z cisplatiną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatiną) (PTOK 2022, ASCO 2023),
 - niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - niwolumab + ipilimumab (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - tremelimumab + durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - wyłącznie w określonych przypadkach pembrolizumab w monoterapii (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2023),
- w przypadku ekspresji PD-L1 \geq 50%:
 - pembrolizumab w monoterapii (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023),
 - atezolizumab w monoterapii (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - cemiplimab w monoterapii (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
 - atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (NCCN 2024, ASCO 2023),

- niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023),
- niwolumab + ipilimumab (ASCO 2023),
- cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024),
- tremelimumab + durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS 1 rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią. W większości wytycznych zalecane jest także stosowanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), schematu niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią lub bez chemioterapii (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz schemat tremelimumab + durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023).

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych we wszystkich w I linii leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS 1 rekomendowana jest monoterapia pembrolizumabem. W większości wytycznych zalecane jest także stosowanie monoterapii atezolizumabem (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), monoterapii cemiplimabem (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz terapii pembrolizumabem skojarzonej z dwulekowym schematem chemioterapii (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023).

Tab. 19. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia NDRP, z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji w genie EGFR i aberracji w genach ALK i ROS1 wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca - leczenie w stopniach IIIA (chorzy nie kwalifikujący 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 wneki 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>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IV</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek i bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 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 EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 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). • U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). • U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). • U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (I, A). • U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A). <p>Wśród inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej udowodnioną na podstawie wyników badań III fazy wartość w pierwszej linii wymienia się: pembrolizumab stosowany w monoterapii lub łącznie z CHT, atezolizumab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT albo z bewacyzumabem i CHT, niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT, cemiplimab stosowany w monoterapii.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I - dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności,</p> <p>II - dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (nierandomizowane badania kohortowe),</p> <p>III - dowody naukowe uzyskane z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub badań kliniczno-kontrolnych,</p> <p>IV - dowody naukowe uzyskane z doświadczeń klinicznych i/lub ekspertów, opinii.</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i absolutnie użyteczne w praktyce klinicznej,</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej,</p> <p>C - wskazania ustalane indywidualnie.</p>
NCCN 2024 (USA)	<p><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, 1 linia, PD-L1 ≥1%-49%</u></p> <p><u>Rak gruczolowy, wielkokomórkowy, NOS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab, ○ niwolumab+ ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1), • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 2B). <p><u>Rak płaskonabłonkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1), ○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 2B). <p><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, 1 linia, PD-L1 ≥50%</u></p> <p><u>Rak gruczolowy, wielkokomórkowy, NOS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1), ○ atezolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab, ○ niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 2B), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed (kategoria 2B), • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumabu + ipilimumab (kategoria 1). <p><u>Rak płaskonabłonkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (kategoria 1), ○ karboplatyna + paklitaksel/paklitaksel związany z albuminą + pembrolizumab (kategoria 1), ○ atezolizumab (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc (kategoria 1),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 2B), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina (kategoria 2B), • terapie zalecane w określonych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1). <p><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, opcje leczenia początkowego, pacjenci w stanie sprawności PS: 0-1, bez przeciwwskazań do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1:</u></p> <p><u>Rak gruczołowy, wielkomórkowy, NOS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (kategoria 1), ○ pembrolizumab + cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (kategoria 1), ○ atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą, ○ niwolumab + ipilimumab, ○ niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed (kategoria 1). <p><u>Rak płaskonabłonkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (kategoria 1), ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1), ○ cemiplimab-rwlc + paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna (kategoria 1), • inne zalecane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab + ipilimumab ○ niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą (kategoria 1), ○ tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina (kategoria 1). <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u> Kategoria 1 - w oparciu o wysoki poziom dowodów, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia, Kategoria 2A - w oparciu o niższy poziom dowodów, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia, Kategoria 2B - w oparciu o niższy poziom dowodów, występuje konsensus NCCN dotyczący tego, że interwencja jest odpowiednia,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kategoria 3 - w oparciu i jakiegokolwiek poziom dowodów, występuje niezgodność NCCN dotycząca tego, że interwencja jest odpowiednia.
NICE 2024 (Wlk. Bryt.)	<p><u>Leczenie skojarzone NDRP w IIIB/C i IV stadium zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć chemioradioterapię u pacjentów z NDRP w II lub III stadium zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. Należy przy tym wziąć zbalansować stosunek potencjalnych korzyści w zakresie przeżycia do ryzyka pojawienia się dodatkowej toksyczności, • Należy rozważyć chemioterapię pooperacyjną u pacjentów w dobrym stanie sprawności (WHO 0 lub 1) w stadium T1a-4, N1-2, M0 oraz w stadium T2b-4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm, • W ramach chemioterapii adjuwantowej należy zaproponować chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie. <p><u>I linia leczenia systemowego zaawansowanego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 <50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia dwuetapowa oparta na platynie, ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel, • Rak płaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 ≥50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (tylko wtedy, gdy konieczna jest pilna interwencja kliniczna), ○ pembrolizumab, ○ atezolizumab, • Rak niepłaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 <50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia dwuetapowa oparta na platynie, ○ pemetreksed + cisplatyna, ○ pemetreksed + karboplatyna, ○ atezolizumab + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel, ○ pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie • Rak niepłaskonabłonkowy, bez mutacji, z PD-L1 ≥50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie, ○ pembrolizumab, ○ atezolizumab. <p><u>Poziom i siła dowodów:</u> nie przedstawiono</p>
ESMO 2017, aktualizacja: 2021, ESMO 2023 (Europa)	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP (stadium III zaawansowania):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie systemowe w przypadku leczenia z zamiarem wyleczenia powinno obejmować chemioterapię opartą na platynie (najlepiej cisplatynie) [I, A], • leczenie systemowe w postaci (neo)adiuwantowych inhibitorów punktu kontrolnego PD(L)-1 są obecnie oceniane jako uzupełnienie obecnego standardu leczenia, • w ramach leczenia systemowego Inhibitory punktów kontrolnych są również oceniane po chemioterapii jako terapia konsolidacyjna, • w przypadku pacjentów po resekcji pooperacyjna radioterapia (PORT) nie jest korzystna po całkowitym usunięciu NDRP N2 w III stadium (poziom rekomendacji: I, E) i powinna być brana pod uwagę wyłącznie w przypadku resztkowej choroby mikroskopowej lub makroskopowej (IV, B), <p>w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP podanie konsolidacyjne durwalumabu ICI w ciągu 1-42 dni po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii wykazało poprawę przeżycia w nieoperacyjnym NDRP w stopniu III i jest zalecane u chorych, u których po chemioradioterapii opartej na związkach platyny nie doszło do progresji choroby [poziom rekomendacji: I, A] w populacji ITT we wszystkich kategoriach PD-L1 oraz u pacjentów, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworowych (zgodnie ze wskazaniem zatwierdzonym przez EMA) [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>I linia leczenia skojarzonego pacjentów z zaawansowanym NDRP, w stanie sprawności PS: 0-1, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z chemioterapią opartą na platynie i inhibitorami PD-L1 jest preferowane w stosunku do chemioterapiami opartej na platynie [I, A], • w przypadku pacjentów z niespłaskonabłonkowym NDRP, I linia leczenia skojarzonego chemioterapia-immunoterapia obejmuje następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + pemetreksed + platyna [I, A], ○ atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A], ○ atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A], ○ niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A], • w przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP, I linia leczenia skojarzonego chemioterapia-immunoterapia obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A], ○ niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A], • Schemat cemiplimab + chemioterapia oparta na podwójnej platynie (z pemetreksedem podtrzymującym w histologii innej niż płaskonabłonkowa) [I, A] oraz schemat durwalumab + tremelimumab _ chemioterapia oparta na podwójnej platynie [I, A] stanowią opcje leczenia niezależnie od histologii, • Schemat niwolumab + ipilimumab stanowi opcję leczenia dla pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ niezależnie od histologii [I, A], • czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]. W większości zarejestrowanych schematów leczenia czas trwania leczenia za pomocą immunoterapii ograniczono do 2 lat, w związku z czym można je odstawić po 2 latach [I, B]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza przy schemacie niwolumab + ipilimumab, leczenie podtrzymujące należy przerwać po 2 latach [I, A]. <p><u>I linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, w stanie sprawności PS: 0-1, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez przeciwwskazań do stosowania immunoterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab rozważany jest jako standard w I linii leczenia [I, A], alternatywą są: atezolizumab [I, A] i cemiplimab [I, A], • leczenie skojarzone chemioterapia-immunoterapia lub niwolumab + ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii zamiast monoterapii inhibitorem PD-L1 stanowi opcję dla pacjentów w stanie sprawności PD: 0-1, z PD-L1 $\geq 50\%$ i potrzebą szybkiej redukcji obciążenia guza oraz bez przeciwwskazań do immunoterapii [IV, B], • monoterapia immunoterapią nie jest rekomendowana dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ oraz pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu [I, D], • Czas trwania leczenia należy dostosować do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]. W większości zarejestrowanych schematów leczenia czas trwania leczenia za pomocą immunoterapii ograniczono do 2 lat, dlatego immunoterapię można odstawić po 2 latach [I, A]. Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza przy stosowaniu schematu niwolumab + ipilimumab, leczenie podtrzymujące należy przerwać po 2 latach [I, A]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności, II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność, III - Prospektywne badania kohortowe, IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane,</p> <p>B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane,</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie,</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane,</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.</p>
<p>ASCO 2022a, ASCO 2022b, aktualizacja: ASCO 2023 (USA)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS \geq50%) i NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do terapii immunologicznych, w stanie sprawności PS: 0-1.</u></p> <p><u>Niepłatkonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicyści powinni zaoferować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować terapię: pembrolizumab + karboplatyna + pemetrekseid (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować terapię: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana), • u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do terapii bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować terapię: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba), • klinicyści mogą zaoferować monoterapię atezolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaoferować monoterapię cemiplimabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować niwolumab i ipilimumab lub niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • nie ma wystarczających danych, aby wydać rekomendacje dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub bez) w I linii leczenia (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). <p><u>Płatkonabłonkowy NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicyści powinni zaoferować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować terapię: pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel/nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: umiarkowana), klinicyści mogą zaproponować monoterapię atezolizumabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować monoterapię cemiplimabem (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować niwolumab i ipilimumab lub niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba), • nie ma wystarczających danych, aby wydać rekomendacje dla innych terapii z wykorzystaniem inhibitorów (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub bez) w I linii leczenia (typ rekomendacji: oparta na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). <p><u>Leczenie pacjentów z ujemnym (<1% lub nieznanym) i niskim pozytywnymi PD-L1 (TPS 1%-49%) NDRP w IV stopniu zaawansowania, przy braku przeciwwskazań do chemioterapii i immunoterapii, w stanie sprawności PS: 0-1.</u></p> <p><u>Niepłatkonabłonkowy NDRP:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • klinicyści powinni zaproponować schemat leczenia: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba), • klinicyści mogą zaoferować durwalumab i tremelimumab z chemioterapią opartą na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba), • u pacjentów z brakiem przeciwwskazań do leczenia bewacyzumabem klinicyści mogą zaproponować schemat leczenia: atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana), • klinicyści mogą zaproponować schemat leczenia: atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana), • u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia takiego leczenia klinicyści powinni zaproponować standardową chemioterapię złożoną z dwóch leków opartych na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia takiego leczenia oraz nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie klinicyści powinni zaoferować terapię dwulekową nieopartą na platynie (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba), • u pacjentów z przeciwwskazaniem lub, którzy nie kwalifikują się do przyjęcia leczenia skojarzonego podwójna platyna ± pembrolizumab, klinicyści mogą zaproponować monoterapię pembrolizumabem (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba), • klinicyści mogą zaproponować terapię niwolumabem i ipilimumabem lub niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba). <p>Płaskonabłonkowy NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicyści powinni zaproponować schemat terapii: pembrolizumab + paklitaksel + paklitaksel/nab-paklitaksel (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna), • klinicyści mogą zaproponować leczenie cemiplimabem skojarzonym z chemioterapią (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba), • klinicyści mogą zaoferować durwalumab i tremelimumab z chemioterapią opartą na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba), • u pacjentów z przeciwwskazaniem do immunoterapii i którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na platynie klinicyści powinni zaoferować terapię dwulekową nieopartą na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • u pacjentów z przeciwwskazaniem lub którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego z podwójną platyną i pembrolizumabem i którzy mają przeciwwskazania do stosowania podwójnej chemioterapii klinicyści mogą zaproponować monoterapię pembrolizumabem (przy braku przeciwwskazań do immunoterapii) (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba), • klinicyści mogą zaproponować terapię niwolumabem i ipilimumabem lub niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba). <p>Leczenie pacjentów w nieresekcyjnym NDRP w III stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom w dobrym stanie sprawności powinno się zaproponować równoczesną zamiast sekwencyjnej chemioterapię i radioterapię (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • równoczesna chemioterapia stosowana z radioterapią powinna obejmować podwójną platynę, najlepiej cisplatyna plus etopozyd, karboplatyna plus paklitaksel, cisplatyna plus pemetreksed (tylko niepłaskonabłonkowy) lub cisplatyna plus winorelbina (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • u pacjentów którzy nie są kandydatami do równoczesnej chemioradioterapii, ale są kandydatami do chemioterapii, powinni otrzymać sekwencyjną chemioterapię i radioterapię zamiast samej radioterapii (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • pacjenci otrzymujący jednocześnie chemioradioterapię powinni otrzymywać dawkę 60 Gy (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna), • u wybranych pacjentów można rozważyć podanie dawek wyższych niż 60 Gy i do 70 Gy, zwracając szczególną uwagę na dawki oddziałujące na serce, płuca i przelyk (jakość dowodów: słaba; siła rekomendacji: silna), • u pacjentów otrzymujących definitywną radioterapię bez chemioterapii w standardowym frakcjonowaniu można rozważyć zwiększenie dawki promieniowania i niewielką hipofrakcjonację z 2,15 do 4 Gy na frakcję (jakość dowodów: słaba; siła rekomendacji: słaba), • chorym w III stopniu zaawansowania otrzymującym jednocześnie chemioradioterapię bez progresji choroby podczas terapii początkowej należy zaproponować durwalumab w celu konsolidacji przez okres do 12 miesięcy (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna).

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia skojarzonego w pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zaawansowanym nowotworem, nie poddawani immunoterapii lub immunochemioterapii, przy wykorzystaniu substancji czynnej cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny: rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$:

- 1) Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
- 2) Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:
 - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;
- 3) Wykluczenie 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);

- 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. *response evaluation criteria in solid tumours*) 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 Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 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 cemiplimabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;
- 14) Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - cemiplimab (Libtayo®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca do obrotu została wydana 24.02.2023 r. Dopuszczenie cemiplimabu w monoterapii w leczeniu NDRP przez Komisję Europejską zostało wydane 25.06.2021 roku.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 08.11.2022 r. Cemiplimab w monoterapii w leczeniu NDRP został zarejestrowany przez FDA 22.02.2021 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cemiplimabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Libtayo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml roztworu. GTIN: 05909991408329
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF06 - leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Cemiplimab
Wnioskowane wskazanie	Terapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w \geq 1% komórek nowotworowych), bez obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , u których występuje: <ul style="list-style-type: none">• miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioterapii,• przerzutowy NDRP.
Dawkowanie	Cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W

Tab. 21. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 28.06.2019 (25.06.2021 - NDRP; 24.02.2023 - cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią) FDA: 28.09.2018 (22.02.2021 - NDRP; 08.11.2022 cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy skóry)</u> Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>, mCSCC lub <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p> <p><u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u> Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>, laBCC lub <i>metastatic basal cell carcinoma</i>, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i>, HHI).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Leczenie w monoterapii - terapia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz bez rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP. <p>Leczenie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny - terapia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz bez rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP. <p><u>Rak szyjki macicy</u> Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p>
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z okresowymi raportami o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs). 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. Produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.
Podmiot odpowiedzialny	Regeneron Ireland DAC

3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NDRP

Pacjentów z NDRP należy ocenić pod kątem leczenia w oparciu o ekspresję PD-L1 w obrębie nowotworu potwierdzoną zvalidowanym testem.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie

Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacje dawkowania

Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego Libtayo®, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono Tab. 22.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tab. 22.

Tab. 22. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Libtayo®).

Działania niepożądane ^a	Nasilenie	Modyfikacja dawko- wania	Dodatkowa interwen- cja
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym			
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 lub nawrotowe stopnia 2	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie okrężnicy	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
	Stopnia 4 lub nawrotowe stopnia 3	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie wątroby	Stopnia 2 ze zwiększeniem AspAT lub AlAT	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie

	>3 i ≤5×GGN lub bilirubina całkowita >1,5 i ≤3×GGN		stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub ALAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu	
	Stopnia ≥3 ze zwiększeniem AspAT lub ALAT >5×GGN lub bilirubina całkowita >3×GGN	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Niedoczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Nadczynność tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia objawowego
		Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Zapalenie tarczycy	Stopnia 3 lub 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia objawowego
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy lub zapalenia tarczycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zapalenie tarczycy zostanie uznane za stabilne klinicznie	
Zapalenie przysadki mózgowej	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub jeśli zapalenie przysadki pozostanie stabilne klinicznie	
Niewydolność nadnerczy	Stopnia od 2 do 4	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki

			innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy niewydolności nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niewydolność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Cukrzyca typu 1	Stopnia 3 lub 4 (hiperglikemia)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie	
Skórne działania niepożądane	Stopnia 2, jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień, stopnia 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>SJS-Stevens-Johnson syndrome</i>) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. <i>TEN-toxic epidermal necrolysis</i>)	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalazybem	Stopnia 2	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki.
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku.	
	Stopnia 3 lub 4 (z wyłączeniem endokrynopatii)	Trwałe odstawienie produktu leczniczego	Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w

	tii) lub nawrotowe reakcje lub działania niepożądane stopnia 2		dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek	Stopnia 2 podwyższone stężenie kreatyniny	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	Stopnia 3 lub 4 podwyższone stężenie kreatyniny	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (obejmujące między innymi paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów mięsnych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, immunologiczna plamica małopłytkowa, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie tarczycy)	Stopnia 2 lub 3 w zależności od rodzaju reakcji	Wstrzymanie podawania produktu leczniczego Libtayo®	Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki
		Wznowienie podawania produktu leczniczego Libtayo®, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku	
	- Stopnia 3 w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii) - Toksyczność neurologiczna stopnia 3 lub 4 - Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia stopnia 3 lub 4 - Nawrotowe działanie niepożądane o podłożu	Trwale odstawienie produktu leczniczego	Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki

	immunologicznym stopnia 3 - Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii) - Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni		
Reakcje związane z wlewem dożylnym^a			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Stopnia 1 lub 2	Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania	Zastosowanie leczenia objawowego
	Stopnia 3 lub 4	Stopnia 3 lub 4	

ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

a. Patrz także podrozdziały: 3.1.4 i 3.1.7. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (NCI CTCAE – *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Libtayo® powinni znać treść materiałów edukacyjnych i powinni poinformować pacjentów o „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta” zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Ostrzegawczej Pacjenta” każdemu pacjentowi.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Libtayo® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego Libtayo® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CLcr od 15 do 29 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Libtayo® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, chlorowodorek jednowodny L-histydyny, sacharoza, L-prolina, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań).

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu klinicznym obejmującym 465 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 38,5 tygodnia (od 10 dni do 102,6 tygodnia) w grupie leczonej cemiplimabem z chemioterapią i 21,3 tygodnia (od 4 dni do 95 tygodni) w grupie leczonej chemioterapią.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 18,9% pacjentów i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 3 (2,6%) i stopnia 2 (7,4%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%), zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4,2%), reakcja skórna o podłożu immunologicznym (1,9%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (1,9%) i zmniejszone stężenie tyreotropowego we krwi (1,6%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25,3% pacjentów. Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,1% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 23 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab w leczeniu skojarzonym z chemioterapią opartą o związki platyny, objętych oceną bezpieczeństwa oraz u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

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

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku cemiplimabu lub składników terapii skojarzonej podawanych samodzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu.

Tab. 23. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (ChPL Libtayo®).

Klasyfikacja układów i narządów. Termin preferowany	Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią		
	Dowolnego stopnia, %	3.-5. stopnia, %	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	43,6	9,9
Neutropenia	Bardzo często	15,4	5,8
Małopłytkowość	Bardzo często	13,1	2,6
Zaburzenia układu immunologicznego			
Reakcja związana z wlewem dożylnym	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia endokrynologiczne			
Niedoczynność tarczycy ^a	Często	7,7	0,3
Nadczynność tarczycy	Często	5,1	0
Zapalenie tarczycy ^b	Niezbyt często	0,6	0
Cukrzyca typu 1 ^c	Niezbyt często	0,3	0
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatia obwodowa ^d	Bardzo często	21,2	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	17,0	1,0
Hiperglikemia	Bardzo często	17,6	1,9
Hipoalbuminemia	Bardzo często	10,3	0,6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszność ^e	Bardzo często	12,8	2,2
Zapalenie płuc ^f	Często	4,2	0,6
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	Bardzo często	25,0	0
Biegunka	Bardzo często	10,6	1,3
Zaparcia	Bardzo często	13,8	0,3
Wymioty	Bardzo często	12,2	0
Zapalenie okrężnicy ^g	Często	1,0	0,3
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenność	Bardzo często	10,9	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ^h	Bardzo często	12,5	1,3
Świąd ⁱ	Często	3,5	0
Łysienie	Bardzo często	36,9	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^j	Bardzo często	26,9	1,3

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zapalenie nerek ^k	Często	2,6	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ^l	Bardzo często	23,4	3,8
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	16,3	2,2
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	14,7	0,3
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	4,5	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	8,7	0
Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Często	4,2	0
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Często	1,6	0,3
Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi	Często	1,6	0
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	11,2	1,3
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Niezbyt często	0,6	0,3

a. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

b. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym.

c. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową oraz cukrzycę typu 1.

d. Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię, parestezje, polineuropatię, zapalenie nerwu oraz obwodową neuropatię ruchową.

e. Dusznność obejmuje duszność oraz duszność wysiłkową.

f. Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, chorobę śródmiąższową płuc oraz zwłóknienie płuc.

g. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym.

h. Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, rumień, wysypkę ze świądem, pokrzywkę, wysypkę rumieniową, pęcherzowe zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę plamistą, łuszczycę, wysypkę grudkową, wyprysk potnicowy, pemfigoid, autoimmunologiczne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, osutkę polekową, rumień guzowaty, reakcję skórą, toksyczność skórą, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, łuszczycowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry o podłożu immunologicznym, liszaj płaski oraz przyluszczyce.

i. Świąd obejmuje świąd oraz świąd alergiczny.

j. Ból mięśniowo-szkieletowy obejmują artralgię, bóle pleców, ból w obrębie kończyny, bóle mięśni, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletową oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.

k. Zapalenie nerek obejmuje ostry uraz nerki, zaburzenia czynności nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek, niewydolność nerek, kanalikowo-śródmieższowe zapalenie nerek oraz toksyczną nefropatię.

l. Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie.

3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.6 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku.

Zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym dotyczą cemiplimabu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz rozdział 3.1.4). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy poddać ocenie radiologicznej odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych biegunki lub zapalenia okrężnicy i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, leki przeciwbiegunkowe oraz kortykosteroidy.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz rozdział 3.1.4). Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii.

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy)

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zaburzenia czynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Zapalenie tarczycy może występować ze zmianami lub bez zmian w badaniach czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może nastąpić po nadczynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej. U pacjentów należy zastosować hormonalną terapię zastępczą (w przypadku wskazań klinicznych) i zmodyfikować leczenie cemiplimabem. Nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania terapeutycznego.

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Niewydolność nadnerczy

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano niewydolność nadnerczy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Cukrzyca typu 1

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową. Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u nich zastosować doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę oraz modyfikacje leczenia cemiplimabem.

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W związku z leczeniem cemiplimabem obserwowano występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozptywna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid.

Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzenia wystąpienia objawów ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny takich reakcji. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, pacjenta należy skierować pod specjalistyczną opiekę w celu oceny i leczenia oraz zastosować modyfikacje leczenia.

Przypadki SJS, śmiertelnej TEN i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej występowały po 1 dawce cemiplimabu u pacjentów stosujących w przeszłości idelalizyb, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie cemiplimabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. Non-Hodgkin Lymphoma, NHL), a także u pacjentów stosujących w przeszłości antybiotyki sulfonamidowe (patrz rozdział 3.1.4). U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie z powyższym opisem.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności nerek. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśnia sercowego.

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzaną etiologię działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięsistych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięsistych u biorców przeszczepu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS \geq 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni. Pełna lista pacjentów wykluczonych z udziału w badaniach klinicznych.

Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u pacjentów z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 roku preparat leczniczy Libtayo® refundowany jest we wskazaniach :

- niedrobnokomórkowego raka płuca (płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego) w I linii leczenia w monoterapii, z ekspresją PD-L1 \geq 50% w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)” od stycznia 2023 roku,
- zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry w II linii leczenia w ramach programu lekowego B.88. „Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10C:44)” od maja 2023 roku,
- zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry w ramach programu lekowego B.125. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” od listopada 2021 roku (Obwieszczenie MZ 2024).

3.2.1 Warunki refundacji cemiplimabu

Wnioskuje się o dostępność terapii cemiplimabem (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Libtayo® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Libtayo®, 1 fiolka 350 mg, 17 170, PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy

Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa, 1231.0, Cemiplimab
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego leku Libtayo®. Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, do leczenia skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy); 2) 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"> - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny; 3) Wykluczenie 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); 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. response evaluation criteria in solid tumours) 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 Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 10) Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) Czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania cemiplimabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny ze środków publicznych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z PD-L1 $\geq 1\%$ w ramach programu lekowego.

Lek Libtayo® znajduje się na liście leków refundowanych i może być stosowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”, B.88. „Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10C:44)” oraz B.125. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach programu lekowego B.6. W związku z powyższym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) za pomocą immunoterapii przedstawiono odpowiednio w Tab. 26 i Tab. 27.

Terapia cemiplimabem była oceniana przez AOTMiT łącznie 10 razy, w tym 3 razy w ramach programu lekowego oraz 7 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W styczniu 2023 roku terapia cemiplimabem była podmiotem oceny przez AOTMiT we wskazaniu leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.88 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10 C:44)”, przy czym pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji była warunkowa (warunek pozytywnej rekomendacji został zażółcony).

W listopadzie 2022 roku AOTMiT oceniał terapię cemiplimabem we wskazaniu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii leczenia w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. W ramach oceny wniosku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® w programie lekowym B.6, przy czym pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji była warunkowa (warunek pozytywnej rekomendacji został zażółcony).

Terapia cemiplimabem w listopadzie 2020 roku była przedmiotem oceny przez AOTMiT we wskazaniu leczenia chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”, pod

warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.

Ponadto, terapia cemiplimabem była przedmiotem oceny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), w następujących wskazaniach:

- rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9)
- rak płaskonabłonkowy skóry: ICD-10: C44.7),
- rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4),
- rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5),
- rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).

W zakresie wszystkich wnioskowanych, wyżej wymienionych, wskazaniach terapia cemiplimabem w ramach RDTL uzyskała pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT.

W ramach immunoterapii w I linii leczenia NDRP Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła:

- 4-krotnie pembrolizumab (Keytruda®),
- 4-krotnie niwolumab (Opdivo®),
- 1-krotnie niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®),
- 1-krotnie ipilimumab (Yervoy®),
- 3-krotnie atezolizumab (Tecentriq®),
- 1-krotnie durwalumab (Imfinzi®).

Pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały wszystkie wyżej wymienione preparaty, przy czym pembrolizumab (Keytruda®) uzyskał ostatnią pozytywną rekomendację refundacyjną w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji, pod warunkiem dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego, niwolumab (Opdivo®) w monoterapii, otrzymał pozytywne stanowisko ze strony Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji, pod warunkiem zastosowania jako leczenia podtrzymującego, atezolizumab (Tecentriq®) otrzymał pozytywne stanowisko RP oraz Prezesa Agencji pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto, pozytywną opinię ze strony Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji (pod warunkiem obniżenia ceny leku) uzyskał preparat durwalumab (Imfinizi®), przeznaczony do leczenia konsolidującego.

Tab. 26. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii cemiplimabem (Libtayo®).

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
W ramach programu lekowego			
1.	<p>Stanowisko RP nr 5/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 5/2023 z dnia 11 stycznia 2023 roku</p>	<p>Stanowisko:Rada przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Cemiplimab jest jedynym zalecanym aktywnym leczeniem IaBCC i mBCC, u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI (PTOK 2022, NCCN 2.2022, SITC 2022, Ramelyte 2022). Obecnie w analizowanej linii leczenia nie jest finansowane żadne aktywne leczenie u pacjentów z rakiem podstawnomórkowym skóry. W przypadku miejscowo zaawansowanego raka lub przerzutowego raka podstawnomórkowego skóry, ze stwierdzoną progresją choroby lub nietolerancją na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. hedgehog pathway inhibitor), alternatywnie stosowaną technologią jest leczenie objawowe.</p>	<p>Rekomendacja:Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)” pod warunkiem [fragment zażółcony]</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Produkt leczniczy Libtayo (cemiplimab, CEM) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.125. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”, oraz B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Ponadto wydano pozytywne opinie Agencji dla CEM w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) w tym we wskazaniach dotyczących raka skóry. Ponadto należy mieć na względzie, że cemiplimab jest opcją leczenia rekomendowaną przez HAS i CADTH.</p>
2.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1231.0, Cemiplimab) i wydawanie go bezpłatnie. Zdaniem Rady konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez wnioskodawcę do poziomu, który zapewni, by koszty leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) nie przekroczyły kosztów leczenia z zastosowaniem najtańszego leku z grupy PDL-1, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego dla tego komparatora.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Cemiplimab wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania co stosowany w programie lekowym B.6 pembrolizumab. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy finansowane leku Libtayo (cemiplimab) wiązałyby się z potencjalnymi oszczędnościami dla płatnika. Rada</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem [fragment zażółcony].</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej stwierdził, że można zauważyć, iż skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. W przedstawionych wynikach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść CEMI dla obiektywnej oceny na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla jakości życia, całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz progresji choroby.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		uważa za wskazane stworzenie konkurencji cenowej pomiędzy Keytruda, Tecentriq i Libtayo w omawianym wskazaniu.	
3.	<p>Stanowisko RP nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku</p> <p>Rekomendacja prezesa nr 83/2020 z dnia 16 listopada 2020 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego [fragment zażółcony] w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmodyfikowania propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), zapewniającego [fragment zażółcony].</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Cemiplimab jest lekiem o zadowalającej skuteczności w populacji pacjentów z cSCC, dla których możliwości terapeutyczne są bardzo ograniczone. Jego stosowanie wiąże się z szansą na wydłużenie przeżycia, jak również z osiągnięciem stabilizacji choroby przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Wytyczne kliniczne wskazują, że lek jest preferowany u pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka kolczystokomórkowego, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji i radioterapii. Rekomendacje refundacyjne są pozytywne. Biorąc powyższe dane pod uwagę, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem zaproponowania zmodyfikowanej propozycji RSS.</p> <p>Rada stoi na stanowisku, iż wobec braku aktualnie przekonujących badań klinicznych i rejestracji leku przez EMA w 2019 r., program lekowy powinien być podsumowany po 2 latach jego funkcjonowania, wyniki upublicznione i przedstawione AOTMiT do weryfikacji.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową wnioskowanej technologii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową.</p>
W ramach RDTL			
4.	<p>Opinia RP nr 277/2020 z dnia 19 października 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 134/2020 z</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W raku mieszanym, w obrębie tego samego ogniska nowotworowego, mogą występować zarówno komórki raka podstawnokomórkowego, jak i raka płaskonabłonkowego, w tym raka kolczystokomórkowego.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	dnia 21 października 2020 roku	<p>Przedmiotowy wniosek dotyczy pacjenta z nowotworem zlokalizowanym w obszarze lewego dołu pachowego, u którego leczenie rozpoczęto w 2011 roku, a w 2017 roku, na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego. Pacjent nie został zakwalifikowany do programu leczenia wismodegibem. Pomimo stosowanej kilkakrotnie radioterapii i chemioterapii, obserwuje się progresję nowotworu, m.in. w płucach.</p> <p>Brak jest publikacji pełnotekstowych i analiz eksperckich dotyczących skuteczności ocenianego produktu w leczeniu raka podstawnokomórkowego. Biorąc jednak pod uwagę, że zwiększone ryzyko zdrowotne dotyczy przede wszystkim obecności komórek raka płaskonabłonkowego, należy wnioskowanie oprzeć na badaniach, analizach i opiniach dotyczących tego podtypu nowotworu. Analizowany produkt leczniczy był dotychczas pięciokrotnie pozytywnie oceniany w Agencji w 2020 r. we wskazaniach związanych z obecnością raka płaskonabłonkowego (w innych lokalizacjach).</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu raka podstawnokomórkowego (BCC - ang. basal cell carcinoma) oraz raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC - ang. cutaneous squamous cell carcinoma).</p>
5.	<p>Opinia RP nr 278/2020 z dnia 19 października 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT 135/2020 z dnia 21 października 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Rak płaskonabłonkowy skóry jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych skóry i może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych, co znacząco pogarsza rokowanie chorych (w porównaniu do chorych ze zmianami lokalnymi). Ocenę oparto o wyniki badania II fazy - BADANIE 1540. Medianę czasu przeżycia bez progresji choroby oszacowano na 18,4 mies. Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia wyniosło 73,3%, a przeżycia bez progresji choroby 44,2%. Wyniki dla cemiplimabu wydają się również korzystniejsze od wyników dla potencjalnego komparatora (pembrolizumabu) w obecnie trwających badaniach II fazy CARSKIN i KEYNOTE-629, gdzie odpowiedź na leczenie w 15 tyg. uzyskano u 34-38,5% pacjentów, odsetek pacjentów z kontrolą choroby wyniósł 51-52%, a mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,9-8,4 mies. W raporcie EMA wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (ICD10: C44.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Eksperti kliniczni również wskazali na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem skóry. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.</p>	
6.	<p>Opinia RP nr 226/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 112/2020 z dnia 18 września 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry: ICD-10: C44.7).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu włączono jedno, otwarte badanie II fazy: BADANIE 1540, z udziałem pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Wskaźnik ORR w analizowanej subpopulacji wyniósł 50,8% oraz 42,9% w grupie CEM 1 i CEM 2. Długotrwałą kontrolę choroby osiągnięto odpowiednio u 61,0% oraz 57,1% pacjentów w grupie CEM 1 i CEM 2. Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują, by u pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii, stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry (ICD10: C44.7 - skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
7.	<p>Opinia RP nr 151/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), pod</p>	<p>Opinia: 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.,</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia AOTMiT nr 74/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku	<p>warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 - 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 - 108. Zlecenie dotyczy osoby z rakiem płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4) z obecnością przerzutów. Dotychczasowe leczenie obejmowało: leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia uzupełniająca (cisplatyna + navelbina), brachyterapia HDR - Ir-192 (rak płaskonabłonkowy nierogowaczący G3).</p> <p>Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące. Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% i 44,6%. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać z pozytywny. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.</p>	<p>poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie ok. [fragment zaczerpiony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry szyi w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
8.	<p>Opinia RP nr 150/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 73/2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku [fragment zaczerpniony] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 - 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane KRN za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 - 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 - 108. Zlecenie dotyczy osoby z rakiem płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.3, C44.4) z obecnością przerzutów. Dotychczasowe leczenie: rozpoznanie w 2011 r., stosowano leczenie chirurgiczne oraz brachyterapię; wznowa w 2018 (leczenie chirurgiczne); pacjentka zdyskwalifikowana z radioterapii z powodu wcześniejszego napromieniania (wcześniejsza brachyterapia + radioterapia w leczeniu chłoniaka rozlanego nosogardła (2001); wznowa w 12.2019 r.; brak możliwości kolejnego leczenia chirurgicznego ze względu na przebytą radioterapię, wiek (86 lat) oraz liczne obciążenia internistyczne. Zgodnie z ChPL Libtayo produkt ten w monoterapii jest zarejestrowany warunkowo do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej pod warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie [fragment zaczerpniony] ok. za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.3, C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>
9.	<p>Opinia RP nr 141/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.4), pod</p>	<p>Opinia: 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.,</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia AOTMiT nr 66/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku	<p>warunkiem utrzymania ceny zakupu leku na poziomie leku [fragment zaczerpnięty] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W raporcie EMA wskazano, że chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka produktu Libtayo można uznać za pozytywny. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, poza pembrolizumabem stosowanym off-label.</p>	<p>poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ICD-10: C44.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
10.	<p>Opinia RP nr 142/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku</p> <p>Opinia AOTMiT nr 67/2020 z dnia 18 czerwca 2020 roku</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), pod warunkiem utrzymania ceny zakupu na poziomie [fragment zaczerpnięty] za opakowanie.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Do analizy efektywności klinicznej cemiplimabu (CEM) włączono jedno, otwarte badanie II-fazy - BADANIE 1540, w którym CEM oceniano w populacji pacjentów z kolczystokomórkowym rakiem skóry: przerzutowym (mCSCC) oraz miejscowo zaawansowanym (laCSCC). Wniosek dotyczy stanu zaawansowania choroby z przerzutami i dlatego ocenę oparto na danych dotyczących jedynie tej kohorty chorych. W populacji mCSCC analizowano dwie odrębne grupy różniące</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		się schematem dawkowania: 3mg/kg m.c. co 2 tyg. (Grupa CEM 1) lub 350 mg co 3 tyg. (Grupa CEM 2). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 10,4 miesiące (95% CI: 3,6; górna granica nie możliwa do oszacowania). Prawdopodobieństwo 12. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 76,1% i 44,6% .	publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym (ICD10: C44.5), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące I linii leczenia NDRP za pomocą immunoterapii.

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Pembrolizumab (Keytruda®)			
1.	Stanowisko RP nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab),, 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, 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 ≥ 50%. Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego - wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, 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.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1. W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnio-</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Analiza ekonomiczna wykazała, że <i>[fragment zażółcony]</i>, stosowanie pembrolizumabu <i>[fragment zażółcony]</i> w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>skowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>
2.	<p>Stanowisko RP nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) 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 dot. projektu programu lekowego, ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby, wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych i innych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczy możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) 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% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
3.	<p>Stanowisko RP nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po 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.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia NDRP zaleca się do stosowania: pemetreksed (w raku nieplaskonabłonkowym), docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1) (ESMO 2016 i 2017, NCCN 2017, ASCO2017). W analizach wnioskodawcy, jako komparatory, uwzględniono docetaksel (DCT) oraz pemetreksed (PMX), ponieważ niwolumab i atezolizumab nie są w Polsce finansowane. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda (PEMBR), a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (PEMBR vs DCT, badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego PEMBR vs PMX. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia PEMBR związana jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) w porównaniu z terapią DCT i PMX. Przedstawione dane dotyczące jakości życia wskazały, że wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Ponadto, w każdej z ocenianych domen (funkcjonalnych oraz obja-</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu.</p> <p>Wyniki wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksel we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetreksedem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy DCT i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla medianu okresu obserwacji 13,1 mies.). Natomiast przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 mies. W grupie PEMBR i 4,1 mies. W grupie DCT dla medianu okresu obserwacji wynoszącej 13,1 mies.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		wowych) odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w danej domenie przedstawiały się korzystniej dla grupy PEMBR w porównaniu do DCT. Nie oceniono jakości życia dla PEMBR vs PMX	
4.	<p>Stanowisko RP nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W populacji pacjentów, z randomizowanego badania klinicznego Keynote 024, z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowania pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czas wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii. Tolerancja leczenia była zadowalająca. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania pembrolizumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV z ekspresją PD-L1 w pierwszej linii leczenia (ale także bez precyzowania linii leczenia).</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że na analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Analiza ekonomiczna, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>
Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)			
5.	<p>Stanowisko RP nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (Nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 roku	<p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest obniżenie kosztów terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i 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.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wykazano przewagę wnioskowanej terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w porównaniu z chemioterapią, niemniej wzięto jednocześnie pod uwagę, iż badanie CheckMate-9LA, randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) vs stosowane obecnie schematy chemioterapii (CTH), charakteryzuje się brakiem zaślepienia i jest aktualnie prowadzone, a dostępne dane nie przedstawiają ostatecznych wyników. Ponadto, analizowana technologia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia części zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia, m.in.: przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab. Na podstawie wyników badań zawartych w analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic dla terapii NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w stosunku do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii. Jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki finansowe.</p>
Ipilimumab (Yervoy®)			
6.	<p>Stanowisko RP nr 66/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Yervoy (ipilimumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1124.0 ipilimumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Yervoy (ipilimumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi [fragment zażółcony].</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatiną lub karboplatiną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [fragment zażółcony] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (pemetreksesem z cisplatiną lub karboplatiną, CHT) u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść NIV+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (w okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies.: 18,1 mies. vs 14,1 mies.); szansy przeżycia całkowitego pacjentów po 1 roku, po 2 i 3 latach (odpowiednio 68% vs</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI, w porównaniu z grupą leczonych CHT był istotnie statystycznie dłuższy o 27%. W zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe OS w grupie chorych stosujących NIV+IPI, niż w grupie chorych leczonych chemioterapią. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych NIV+IPI i w grupie pacjentów przyjmujących CHT. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie NIV+IPI wyniosła 6,8 mies., a w grupie chorych CHT 7,2 mies.	58%, 41% vs 27% oraz 23% vs 15% pacjentów) czy odsetka chorych przeżyjących bez progresji choroby po 2 i 3 latach (odpowiednio 18% vs 7% oraz 14% vs 1%).
Niwolumab (Opdivo®)			
7.	<p>Stanowisko RP nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2024 z dnia 5 kwietnia</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <p>Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023), w których zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej. Terapia efektywna kosztowo.</p> 	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. • Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, pod warunkiem <i>[fragment zażółcony]</i>. <p>Uzasadnienie rekomendacji: Problem decyzyjny dotyczy włączenia niwolumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartej o związki platyny do programu lekowego B.6 w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do radykalnej operacji z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. Analiza wyników badania Check-Mate 816 w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazały IS różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) oraz przeżycia całkowitego (OS). Nie odnotowano różnic IS w zakresie czasu do zgonu lub czasu do wystąpienia przerzutów odległych (TTDM). Wzięto także pod uwagę rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W pozytywnych</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			lub pozytywnych warunkowych rekomendacjach (SMC 2023, HAS 2023, GB-A 2024, NICE 2023, CADTH 2023) podkreślano skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej.
8.	<p>Stanowisko RP nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml • Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi [fragment zażółcony]. <p>Uzasadnienie stanowiska: Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych NIV+IPI, w porównaniu z grupą leczonych CHT był istotnie statystycznie dłuższy o 27%. W zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe OS w grupie chorych stosujących NIV+IPI, niż w grupie chorych leczonych chemioterapią. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych NIV+IPI i w grupie pacjentów przyjmujących CHT. W okresie obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między grupą badaną, a kontrolną.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [fragment zażółcony] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) ze stosowaniem standardowej chemioterapii (pemetreksed z cisplatyną lub karboplatyną, CHT) u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść NIV+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (w okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies.: 18,1 mies. vs 14,1 mies.); szanse przeżycia całkowitego pacjentów po 1 roku, po 2 i 3 latach (odpowiednio 68% vs 58%, 41% vs 27% oraz 23% vs 15% pacjentów) czy odsetka chorych przeżyjących bez progresji choroby po 2 i 3 latach (odpowiednio 18% vs 7% oraz 14% vs 1%).</p>
9.	<p>Stanowisko RP nr 33/2017 i 34/2017 z dnia 10</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją pro-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kwietnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 roku</p>	<p>duktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, obserwowano nieco dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych, potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy proponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niwolumabem niedrobnokomórkowego raka płuca, o typie innym niż płaskonabłonkowy, jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zaproponowany mechanizm podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	<p>niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego. W ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie rzadziej w grupie niwolumabu a progresja występowała istotnie częściej w grupie wnioskowanej technologii, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu. Ponadto, analiza kliniczna charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna również cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>
10.	<p>Stanowisko RP nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 roku</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>W ramach analizy skuteczności, wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniający, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
Atezolizumab (Tecentriq®)			
11.	<p>Stanowisko RP nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <p>Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab).</p> 	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [fragment zażółcony]. <p>Uzasadnienie rekomendacji: Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie RCT IMPower010 oceniające skuteczność i bezpieczeństwa ATEZO vs BSC w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie ATEZO vs BSC jest [fragment zażółcony] i skuteczniejsze. W 3 na 7 odnalezionych wytycznych tj. NCCN 2023, NCI 2023 i ASCO/CCO 2022 atezolizumab jest wymieniany jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji jednak w każdej z tych rekomendacji znalazły się dodatkowe kryteria zawężające tę populację. Odnaleziono także 3 pozytywne (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), 2 warunkowo pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022) i jedną negatywną (HAS 2022) rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej. Mając na względzie stano-</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			wisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.
12.	<p>Stanowisko RP nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora (pembrolizumab), a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem [fragment zaczerpiony].</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [fragment zaczerpiony]. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz, a także rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści dla budżetu płatnika publicznego z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq (atezolizumab) [fragment zaczerpiony]. Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.</p>
13.	<p>Stanowisko RP nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ogra-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki dwóch odnalezionych badań klinicznych wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie. Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq oraz uzgodnionym programie lekowym. Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetreksedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>niczącego wydatki płatnika publicznego (np. capping). W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednoczenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezlizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>	<p>technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.</p>
Durwalumab (Imfinzi®)			
14.	<p>Stanowisko RP nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi (durwalumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wykazano, że zastosowania Imfinizi (durwalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzania refundacji leku konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmieniał wnioskowanie dot. opłacalności. Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinzi.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z ekspresją PD-L1 (w $\geq 1\%$ komórek guza), bez zmian w genie EGFR, ALK lub ROS1, u których występuje zaawansowany NDRP, którzy nie kwalifikują się do radiochemioterapii lub NDRP z przerzutami, wydane przez kanadyjską agencję CADTH w 2024 roku, francuską agencję HAS w 2024 roku i niemiecką agencję G-BA/IQWIG 2023 roku.

W Tab. 28 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych danych.

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny we wskazaniu NDRP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH (Kanada) 2024	I linia leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.	Komitet rekomenduje refundację cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanym wskazaniu, wyłącznie pod następującymi warunkami tj.: - leczenie cemiplimabem z chemioterapią u dorosłych z płasko- i niepłaskonabłonkowym NDRP, u których występuje IIIB lub IIIC stopień zaawansowania NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub u których występuje IV stopień zaawansowania NDRP i którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia systemowego, - pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności,

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> - pacjent nie może posiadać żadnego z następujących: nowotwór z aberracjami EGFR, ALK lub ROS1, aktywne lub nieleczone przerzuty do mózgu, wcześniejsza terapia neoadiuwantowa lub adjuwantowa anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub jakkolwiek wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w zaawansowanym stadium choroby, - należy odnowić refundację cemiplimabu u pacjentów, u których występuje utrzymująca się odpowiedź na leczenie definiowana jako brak progresji choroby, - lekarze powinni przepisywać leczenie cemiplimabem z chemioterapią z wiedzą i doświadczeniem w leczeniu NDRP. Leczenie powinno być nadzorowane i prowadzone w ambulatoryjnych specjalistycznych klinikach onkologicznych posiadających wiedzę w zakresie prowadzenia terapii systemowej i leczenia działań niepożądanych związanych z immunoterapią, - cemiplimab z chemioterapią powinien być refundowany wyłącznie w przypadku rozpoczynania leczenia w skojarzeniu. - koszt cemiplimabu należy negocjować tak, aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najtańszą immunoterapią refundowaną w ramach leczenia pierwszego rzutu u dorosłych chorych na NDRP, u których w guzach nie występują aberracje w zakresie EGFR, ALK lub ROS1 i u których występuje miejscowo zaawansowane NDRP, którzy nie są kandydatami do resekcji chirurgicznej lub ostatecznej chemioradioterapii, lub u których występuje NDRP z przerzutami.
HAS (Francja) 2024	<p>Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub - przerzutowy NDRP. 	<p>Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) preparatu Libtayo® została oceniona na niewystarczającą (fr. <i>insuffisant</i>), co oznacza negatywną a rekomendację refundacyjną.</p> <p>Komisja wyraża, że stosunek skuteczności do bezpieczeństwa jest niewystarczająco zdefiniowany i nie można wykluczyć utraty szansy w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami w przypadku których udowodniono wyższość nad chemioterapią pod względem przeżycia całkowitego, szczególnie w świetle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku porównania z dostępnymi, klinicznie istotnymi komparatorami w badaniu EMPOWER-Lung 3 (pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu), komparator w badaniu stanowiła sama chemioterapia, - ograniczeń metodologicznych przedstawionej metaanalizy, która nie pozwoliła na wyciągnięcie wniosków na temat pozycjonowania cemiplimabu w porównaniu z innymi komparatorami, - nie osiągnięto I-rzędowego punktu końcowego (przeżycia całkowitego) w części I badania EMPOWER-Lung 3. <p>Ponadto, istnieją technologie alternatywne, w szczególności pembrolizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią). W związku z powyższym Komitet uważa, że Libtayo® (cemiplimab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartym na platynie nie odgrywa żadnej roli w strategii terapeutycznej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG (Niemcy) 2023	I linia leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i PD-L1 ≥ 1 i $< 50\%$ w porównaniu z odpowiednio: monoterapią pembrolizumabem i pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.
G-BA (Niemcy) 2023	I linia leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią opartą na związkach platyny niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez zmian w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1.	Pozytywna decyzja refundacyjna. G-BA podjął decyzję w kwestii, czy na podstawie dokumentacji firmy farmaceutycznej, oceny dokumentacji przygotowanej przez IQWiG oraz uwag zgłoszonych w piśmie i ustnym postępowaniu wyjaśniającym można ustalić dodatkowe korzyści ze stosowania cemiplimabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. W celu określenia zakresu dodatkowej korzyści G-BA przeanalizował dane uzasadniające określenie dodatkowej korzyści zgodnie z kryteriami określonymi w pkt 5. Rozdział § 5 ust. 7 VerfO w odniesieniu do ich znaczenia terapeutycznego (jakościowego). Metodologia zaproponowana przez IQWiG zgodnie z Metodami Ogólnymi ¹ nie została uwzględniona w ocenie korzyści ze stosowania cemiplimabu. Na tej podstawie G-BA doszedł do następującego wniosku, biorąc pod uwagę otrzymane uwagi i spotkanie wyjaśniające: <ol style="list-style-type: none"> a) Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1; odpowiednia terapia porównawcza obejmuje różne inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, każdy w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. Terapia pierwszego rzutu: nie udowodniono dodatkowej korzyści, b) Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ do $< 50\%$ bez aberracji EGFR, ALK lub ROS1; odpowiednia terapia porównawcza obejmuje różne chemioterapie oparte na związkach platyny, niektóre w skojarzeniu z inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego o inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego w monoterapii. Terapia pierwszego rzutu: nie udowodniono dodatkowej korzyści

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:

- w przypadku mutacji w genie EGFR:
 - afatynib (Giotrif®),
 - ozymertynib (Tagrisso®),

- w przypadku mutacji w genie ALK lub ROS1:
 - kryzotynib (Xalkori®),
- w przypadku mutacji w genie ALK:
 - alektynib (Alecensa®),
 - lorlatynib (Lorviqua®),
 - brygatynib (Alunbrig®),
- w przypadku mutacji w genie ROS1:
 - entrektynib (Rozlytrek®),
- z ekspresją PD-L1:
 - ≥50% w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
 - <50% w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - <50% w raku płaskonabłonkowym lub NOS - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
 - <50% w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym lub NOS - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 29. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Afatynib							
Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	5953,50	6310,71	4207,14	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	5953,50	6310,71	6310,71	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	5953,50	6310,71	6310,71	bezpłatny	0
Alektynib							
Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	24196,22	24196,22	bezpłatny	0
Atezolizumab							
Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	17643,23	18701,82	18701,82	bezpłatny	0
Tecentriq, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	12350,25	13091,27	13091,27	bezpłatny	0
Brygatynib							
Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	07038319119956	17567,28	18621,32	18621,30	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	2927,88	3103,55	3103,55	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	8783,64	9310,66	9310,65	bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	17567,28	18621,32	16293,64	bezpłatny	0
Cemiplimab							
Libtayo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	18543,60	19656,22	19656,22	bezpłatny	0
Entrektytib							
Rozlytrek, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	4794,92	5082,61	5082,61	bezpłatny	0

Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza problemu decyzyjnego

Rozlytrek, kaps. twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	28769,49	30495,67	30495,66	bezpłatny	0
Kryzotynib							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	13940,42	14776,85	14776,85	bezpłatny	0
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	17425,53	18471,07	18471,06	bezpłatny	0
Niwolumab							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6388,86	6772,19	6772,18	bezpłatny	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2555,54	2708,87	2708,87	bezpłatny	0
Ozymertynib							
Tagrisso, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05000456012058	24840,00	26330,40	13165,20	bezpłatny	0
Tagrisso, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05000456012065	24840,00	26330,40	26330,40	bezpłatny	0
Pembrolizumab							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14927,60	14927,60	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wielkość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczenia

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji (cemiplimab - Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny komparator stanowić będzie:

- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- monoterapia pembrolizumabem,
- monoterapia atezolizumabem,
- monoterapia cemiplimabem.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego cemiplimabu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Libtayo®: stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji genów ALK i ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP.

Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP należą:

- w przypadku mutacji w genie EGFR: afatynib (Giotrif®), ozymertynib (Tagrisso®),
- w przypadku mutacji w genie ALK lub ROS1: kryzotynib (Xalkori®),
 - w przypadku mutacji w genie ALK: alektynib (Alecensa®), lorlatynib (Lorviqua®), brygatynib (Alunbrig®),
- w przypadku mutacji w genie ROS1: entrektynib (Rozlytrek®),
- z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$:

- w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
- z ekspresją PD-L1 <50%:
 - w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - w raku płaskonabłonkowym lub NOS - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
 - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem, monoterapię cemiplimabem. Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1.

Wnioskowany cemiplimab wskazany jest u pacjentów z NDRP bez obecności mutacji aktywujących tj. mutacji w genie EGFR, rearanżacji ALK lub ROS1. W związku z powyższym obecne w programie lekowym B.6. leki ukierunkowane molekularnie tj. wskazane w przypadku mutacji w genie EGFR, rearanżacji w genie ALK lub ROS1 tj. alektynib, afatynib, brygatynib, dakomitynib, entrektynib, kryzotylinib, lorlatynib, ozymertynib nie mogą stanowić komparatorów dla ocenianej interwencji.

Cemiplimab należy do grupy tzw. inhibitorów punktów kontroli immunologicznej. W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, według najnowszych wytycznych klinicznych (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu (PD-1) skojarzonego z chemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych zalecane jest także stosowanie wnioskowanego cemiplimabu (PD-1) w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), atezolizumabu (PD-L1) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), schematu niwolumab (PD-1) + ipilimumab (PD-1) w skojarzeniu z chemioterapią lub bez chemioterapii (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz schemat tremelimumab (inhibitor CTLA-4) + durwalumab (PD-L1) w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023). Obecnie w programie lekowym B.6. do stosowanych inhibitorów PD-L1/PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem cemiplimabu, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% należą: pembrolizumab i niwolumab z ipilimumabem. W I linii terapii, atezolizumab skojarzony z chemioterapią (karboplatyna oraz etopozyd w fazie indukcji) refundowany jest wyłącznie u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, stąd atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią nie może stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. Kolejny schemat leczenia wskazywany przez wytyczne kliniczne tj. tremelimumab + durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią nie jest obecnie refundowany w Polsce, stąd także nie może stanowić komparatora dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią. W związku z powyższym, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% zasadnym wydaje się porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach pla-

tyny z pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, według najnowszych wytycznych klinicznych (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023) rekomendowana jest monoterapia pembrolizumabem (PD-1). W większości odnalezionych wytycznych zalecane jest także stosowanie monoterapii atezolizumabem (PD-L1) (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023), monoterapii cemiplimabem (PD-1) (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz terapii pembrolizumabem skojarzonej z dwulekowym schematem chemioterapii (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023). Obecnie w programie lekowym B.6. do stosowanych inhibitorów PD-L1/PD-1 w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ należą: pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab. Wskazywana przez część odnalezionych wytycznych terapia pembrolizumabem skojarzona z dwulekowym schematem chemioterapii nie jest refundowana w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, zatem nie będzie stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. W związku z powyższym, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, zasadnym wydaje się porównanie cemiplimabu skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach platyny z monoterapiami tj. pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Ekspresja PD-L1 <50%	
Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)
Pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)
Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$	
Monoterapia pembrolizumabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)
Monoterapia atezolizumabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024, NICE 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)
Monoterapia cemiplimabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024, ASCO 2023, ESMO 2023)

4.2 Charakterystyka komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wybranych komparatorów opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda®, Opdivo®, Tecentriq® oraz Libtayo®.

4.2.1 Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®). W Tab. 31 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 31. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Keytruda®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Keytruda®, 25 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (1 fiolka 4 mL koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu)
Substancja czynna	Pembrolizumab
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF02, leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Droga podania	Dożylnie
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 27 antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17 lipca 2015 r.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V.

4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

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.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z pemetrekselem 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 dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

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

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

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. CHL, classical Hodgkin lymphoma)

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

Rak urotelialny

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

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

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 1. Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

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

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Pro-

dukt 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.

Nowotwory z niestabilnością mi krosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania(ang. dMMR, mismatch repair deficient)

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy Keytruda® 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.

Rak przetyku

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

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

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią 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. 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.

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

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.

Rak szyjki macicy

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 .

4.2.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane poniżej i określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.1.4 Kompetencje personelu

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

4.2.1.5 Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Schemat leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią obejmuje stosowanie w ramach chemioterapii pemetreksedu i pochodnej platyny lub paklitakselu z karboplatiną.

Dawkowanie

W badaniach klinicznych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NRDP pemetreksed w dawce 500 mg/m², cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. lub karboplatinę

w dawce AUC 5 lub 6 mg/ml/min , paklitaksel w dawce 200 mg/m² lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m², podawano co 3 tyg.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Keytruda®

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3123 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 (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). 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 płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi 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 przetyku 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, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

4.2.2 Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Dane dotyczące analizowanych interwencji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL Opdivo®, ChPL Yervoy®). W Tab. 32 i Tab. 33 podsumowano charakterystyki ocenianych produktów leczniczych.

Tab. 32. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Opdivo®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Opdivo®, 10 mg/mL koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu)
Substancja czynna	Niwolumab
Kod ATC i nazwa grupy	LO1FF01, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1, PD-L1.
Dawkowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią	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.
Droga podania	Dożylnie
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-

	<p>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 przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.</p> <p>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 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym/</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 czerwca 2015 r.
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Tab. 33. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Yervoy®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Yervoy®, 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu)
Substancja czynna	Ipilimumab
Kod ATC i nazwa grupy	L01FX04, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
Dawkowanie ipilimumabu z niwolumabem i chemioterapią	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.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	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.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 lipca 2011 r.
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

4.2.2.1 Ipilimumab

4.2.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

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.

Leczenie uzupełniające czerniaka

Opdivo® w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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 EGFR lub translokacje w genie ALK. 3 Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Leczenie neoadiuwantowe NDRP

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 $\geq 1\%$.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)

Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

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.

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

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.

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)

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.

Rak urotelialny

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.

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

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.

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)

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.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

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.

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer*, OC lub GEJC)

Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.

Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) lub przełyku

Opdivo® w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, 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 .

4.2.2.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez)

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 ($\geq 10\%$) 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 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).

4.2.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.2.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

4.2.2.2 Niwolumab

4.2.2.2.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

Yeroy® 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.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Yeroy® w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Yeroy® 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 EGFR lub translokacje w genie ALK.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM)

Yeroy® w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

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)

Yeroy® 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.

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC)

Yeroy® 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 $\geq 1\%$.

4.2.2.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)

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.

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 miesięcy, 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).

4.2.2.2.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.2.2.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

4.2.3 Atezolizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące atezolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Tecentriq®). W Tab. 33 Tab. 31 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 34. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Tecentriq®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Tecentriq®, koncentrat do sporządzania roztworu infuzji, 840 kub 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jedna 14 ml i 20 ml fiolka koncentratu zawiera odpowiednio 840 mg i 1200 mg atezolizumabu)
Substancja czynna	Atezolizumab
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF05, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 września 2017 r.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH

4.2.3.1 Zarejestrowane wskazania

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

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. tumour cells, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami

Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK. Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. immune cells, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK. Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq® powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

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

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

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

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

Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.

4.2.3.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 4 739 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,9%), zmniejszony apetyt (20,0%), wysypka (20,0%), nudności (19,4%), biegunka (18,4%), gorączka (18,3%), kaszel (18,1%), bóle stawów (16,6%), duszność (16,4%), świąd (13,7%), osłabienie (12,9%), ból pleców (12,5%), wymioty (11,9%), zakażenia układu moczowego (11,1%) i ból głowy (10,5%). Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), tysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%).

4.2.3.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.2.3.4 Kompetencje personelu

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

4.2.4 Cemiplimab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cemiplimabu w monoterapii. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo®). W Tab. 35 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 35. Opis cemiplimabu na podstawie ChPL Libtayo® (ChPL Libtayo®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Libtayo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml roztworu.
Substancja czynna	Cemiplimab
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF06 - leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ ligand śmierci 1)
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie

Mechanizm działania	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28 czerwca 2019 r.
Podmiot odpowiedzialny	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

4.2.4.1 Zarejestrowane wskazania

Zgodne z danymi zamieszczonymi w Tab. 21 w podrozdziale 3.1.1.

4.2.4.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Cemiplimab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,7%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%).

4.2.4.3 Monitorowanie stosowania technologii

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w podrozdziale 3.1.5

4.2.4.4 Kompetencje personelu

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w podrozdziale 3.1.6.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie ogólne (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 36) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (badanie EMPOWER-Lung 3 opisane w 3 publikacjach: Gogishvili 2022, Makharadze 2023a i Makharadze 2023b) oraz
- 8 randomizowanych badań klinicznych dla 6 komparatorów tj. monoterapii pembrolizumabem (KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042), monoterapii atezolizumabem (IMpower110), monoterapii cemiplimabem (EMPOWER-Lung 1), pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (KEYNOTE-407), pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny (KEYNOTE-021G i KEYNOTE-189) oraz niwolumabu z ipilimumabem skojarzonymi z chemioterapią (CheckMate 9LA), w porównaniu z samą chemioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP.

Tab. 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do monoterapii pembrolizumabem, pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, monoterapią atezolizumabem oraz monoterapią cemiplimabem.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii cemiplimabem (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w terapii pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 1\%$ komórek guza), bez zmiany w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1.

Preparat Libtayo® (cemiplimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, stanowiąc alternatywę w I linii leczenia NDRP (tj. u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowania nowotworu) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.
Interwencja (I)	Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, monoterapia pembrolizumabem, monoterapia atezolizumabem, monoterapia cemiplimabem, chemioterapia*.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, jakość życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAEs).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> badania wtórne,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne,• oraz w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne

* komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami

Spis rycin

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2022).	11
Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).	15
Ryc. 3. Główne zmiany w genach w NDRP (My Cancer Genome 2017).	16
Ryc. 4. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2022).	17
Ryc. 5. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego w przypadku osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).	19
Ryc. 6. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2020 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	28
Ryc. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	30
Ryc. 8. Wskaźnik chorobowości raka płuca w Polsce i w Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2020).	31
Ryc. 9. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	33
Ryc. 10. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	33
Ryc. 11. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	35
Ryc. 12. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	36
Ryc. 13. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	37
Ryc. 14. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	37
Ryc. 15. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).	38
Ryc. 16. Liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).	40
Ryc. 17. Liczby zgonów na raka płuca u mężczyzn i kobiet według 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2018 roku (opracowanie własne na podstawie danych z Wojciechowska 2020).	40
Ryc. 18. Struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu płuca wg województw w Polsce w 2012 roku (MPZ 2015).	41
Ryc. 19. Wskaźnik przeżyć 5-letnich wśród kobiet i mężczyzn z powodu raka płuca w Polsce w grupach wiekowych (Dylewska 2016).	42

Spis tabel

Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.	11
Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2022).	12
Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2022).	22
Tab. 4. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2022).	24
Tab. 5. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2022).	26
Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuca (Cancer.net 2023).	27
Tab. 7. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	28
Tab. 8. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 20 krajach EU (EIU 2020).	29
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	30
Tab. 10. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia raka z rozpoznaniem ICD-10:C34 (rak oskrzela i płuca) w 2021 roku w Polsce (KRN 2021).	31
Tab. 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuca w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).	32
Tab. 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (Adamek 2021).	32
Tab. 13. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	34
Tab. 14. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach UE (EIU 2020).	34
Tab. 15. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	38
Tab. 16. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w latach 2010-2021 (KRN 2021).	38
Tab. 17. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego tchawicy, oskrzeli i płuca w Polsce w latach 1999-2019 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019).	39
Tab. 18. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych raka z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34 w Polsce zdiagnozowanych w latach 1999-2010 (Wojciechowska 2017).	42
Tab. 19. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia NDRP, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji w genie EGFR i aberracji w genach ALK i ROS1 wg wytycznych praktyki klinicznej.	47
Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	57
Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	58

Tab. 22. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Libtayo®).....	59
Tab. 23. Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią (ChPL Libtayo®).	65
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	70
Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.	71
Tab. 26. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii cemiplimabem (Libtayo®).....	74
Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące I linii leczenia NDRP za pomocą immunoterapii.	81
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny we wskazaniu NDRP.....	93
Tab. 29. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.	97
Tab. 30. Zestawienie wybranych komparatorów.	101
Tab. 31. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Keytruda®).....	102
Tab. 32. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Opdivo®).	106
Tab. 33. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Yervoy®).	107
Tab. 34. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu raka płuca (ChPL Tecentriq®).	112
Tab. 35. Opis cemiplimabu na podstawie ChPL Libtayo® (ChPL Libtayo®)	114
Tab. 36. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytucznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	117
Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	119

Piśmiennictwo

- AACR Project GENIE 2017** AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov* 2017;7(8):818-31.
- Adamek 2021** Adamek M, Chrostowska-Wynimko J, Głogowski M et al. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenie raka płuca. Instytut innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju, Stowarzyszenie Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej 2021.
- Alberg 2013** Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
- Ambroziowicz 2020** Ambroziowicz B, Chrostowski S, Knetki-Wróblewska M, Kustos M, Niewaożewska; przygotowano we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca. Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2020.
- American Cancer Society 2023** <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 29.05.2024]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ASCO 2022a** Singh N, Temin S, Baker S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell-Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline.
- ASCO 2022b** Daly M, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.
- ASCO 2023** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline *J Clin Oncol* 40:3323-3343 2022 by American Society of Clinical Oncology.
- CADTH 2024** https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0331-Libtayo_Rec.pdf [dostęp: 29.05.2024]
- Cancer Net 2023** <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> [dostęp: 29.05.2024]
- Catekinois 2006** Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in rance: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114(9): 1361-6.
- CheckMate 9LA** Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. 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(2):198-211.
- Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2023;18(2).
- Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2024;12:e008189.

- Chen 2008** Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Reviews on environmental health* 2008;23(4):243-97.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.05.2024]
- ChPL Libtayo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo®
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 29.05.2024]
- ChPL Opdivo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.05.2024]
- ChPL Tecentriq®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.05.2024]
- ChPL Yervoy®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy®.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.05.2024]
- Chrostowska-Wynimko 2017** Chrostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J et al. Strategia walki z rakiem płuca. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga Walki z Rakiem. Warszawa, 2017.
- Chrostowska-Wynimko 2020** Joanna Chorostowska-Wynimko
Zakład Genetyki i Immunologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Rak płuca w 2020 r.
- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina J. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment, *Mayo Clin Proc* 2019; 94(8):1623-1640
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016
- EIU 2019** The Economist Intelligence Unit. Breathing in a new era: a comparative policies across Europe. Dostęp online: <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/Lung-Cancer%20in-Europe-EIU-2019-9-10-final.pdf> [dostęp: 29.05.2024]
- EIU 2020** Breathing in a new era, a comparative analysis of lung cancer policies across Europe, The Economist <https://pages.eiu.com/rs/753-RIQ-438/images/EIU%20MSD%20lung%20cancer%20in%20Europe%20final%202020%206%2029.pdf> [dostęp: 29.05.2024]
- Empower-Lung 1** Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
Ozguuroglu M, Kilickap S, Sezer A et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 989-1001.
- EMPOWER-Lung 3** Gogishvilli M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine* 2022 Nov 28 (2374-2380).
Makharadze T, Gogishvilli M, Melkadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 March 18;6(755-768).

- Makharadze T, Quek R, Melkadze T, et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. *Cancer*. 2023; 129 (2256-2265).
- ESMO 2023** Hendricks L, Kerr K, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2023 vol. 34 issue 4.
- G-BA 2023** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/952/> [dostęp: 29.05.2024]
- GLOBOCAN 2022** <https://gco.iarc.fr/today/> [dostęp 21.05.2024]
- HAS 2024** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3488409/fr/libtayo-cemiplimab-cancer-bronchopulmonaire-non-a-petites-cellules-cbnpc [dostęp: 29.05.2024]
- Gośliński 2019** <https://www.zwrotnikraka.pl/profilaktyka-raka-pluc/> [dostęp: 29.05.2024]
- Herbst 2008** Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
- Hou 2013** Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1781-94.
- Huang 2021** Huang Y, Zhu M et al. Air Pollution, Genetic Factors, and the Risk of Lung Cancer: A Prospective Study in the UK Biobank. *ATS Journals* 2021: 204-7.
- Impower110** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-1339.
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1872-1882.
- IQWiG 2023** <https://www.iqwig.de/projekte/a23-37.html> [dostęp: 29.05.2024]
- KEYNOTE-024** Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349.
- KEYNOTE-042** Cho BC, Wu Y, Lopes G et al. KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *Journal of thoracic oncology* 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S225-S226.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830.
- Mok TSK, Wy YL, Kaduba I et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Annals of Oncology* 2019 Vol. 30 Pages i38.
- De Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol* 2023 Apr 10;41(11):1986-1991.

- KEYNOTE-021G** Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 2016 Vol. 17 Issue 11 Pages 1497-1508.
- Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *Annals of oncology* 2017 Vol. 28 Pages v636-v637.
- Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. *Journal of thoracic oncology* 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S1791.
- Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;14(1).
- Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Jan;16(1):162-168.
- KEYNOTE-189** Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378;22.
- Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1505-1517.
- Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2020;21(3):387-397.
- Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. *Journal of thoracic oncology* 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S224.
- Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Annals of oncology* 2021; 32(7).
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023;41:1992-1998.
- KEYNOTE-407** Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* 2020;15 No. 10: 1657-69.
- Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol* 2023;41:1999-2006.
- Krawczyk 2015** Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł, Świerzewski R. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
- KRN 2013** <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa> [dostęp: 29.05.2024]

KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 21.05.2024]
Krzakowski 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasm, <i>Oncology in Clinical Practice</i> 2022
Larsen 2011	Larsen JE, Minna JD. Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. <i>Clin Chest Med</i> 2011; 32(4):703-40.
MPZ 2019	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia 2019 dostęp online: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/ [dostęp: 29.05.2024]
Miller 2005	Miller YE. Pathogenesis of Lung Cancer. Centennial Review. <i>Am J Respir Cell Mol Biol</i> 2005;33(3):216023.
MP 2021	Kruczała M. Rak płuca. <i>Medycyna Praktyczna</i> 2021. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/choroby-nowotworowe/84436,rak-pluca [dostęp: 29.05.2024]
MPZ 2015	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Ministerstwo Zdrowia 2015. Dostęp online: http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 29.05.2024]
My Cancer Genome 2017	https://www.mycancergenome.org/content/disease/non-small-cell-lung-carcinoma/ [dostęp: 29.05.2024]
National Cancer Institute 2023	National Cancer Institute, Cancer Trends Progress report https://progressreport.cancer.gov/prevention/quitting_smoking [dostęp: 29.05.2024]
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2022 -March 16, 2022.
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 5. 2024 National Comprehensive Cancer Network.
NICE 2024	Lung Cancer: diagnosis and management, National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline. Published: 28 March 2019. Last updated: 8 March 2024.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 29.05.2024]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rzyman 2017	Rzyman W. Wytyczne i zalecenia zespołu ekspertów dotyczące wykrywania wczesnego raka płuca w Polsce. 2017
Siddiqui 2023	Siddiqui F, Siddiqui AH. Lung Cancer. <i>StatPearls</i> 2020. Dostęp online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/ [dostęp: 29.05.2024]
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Medycyna praktyczna</i> . Dostęp on-line: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 29.05.2024]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

- Wojciechowska 2017** Wojciechowska U, Didkowska J. Zmiany wskaźników 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u chorych zdiagnozowanych w latach 1999-2010. *J Oncol* 2017;67:349-58.
- Wojciechowska 2020** Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.
- Wojciechowska 2023** Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska J. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020 *Nowotwory Journal of Oncology* 2023