

Analiza Problemu Decyzyjnego

Alecensa[®] (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),
u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 lipca 2024 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których występuje duże ryzyko wznowy

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Rozpoznanie	21
2.3.1 Ocena zaawansowania	29
2.4 Obraz kliniczny.....	32
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	33
2.6 Epidemiologia	35
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	41
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	48
2.9 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	49
2.9.1 Wytyczne kliniczne	54
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	62
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	70
3 Opis ocenianej interwencji – Alecensa (alektynib)	72
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	74
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	82
4 Wybór populacji docelowej.....	84
5 Liczebność populacji docelowej	86
6 Rekomendacje agencji HTA.....	92
6.1 Rekomendacje AOTMiT	92
6.2 Rekomendacje zagraniczne	92
7 Wybór komparatorów.....	94
8 Dobór punktów końcowych	97
9 Zakres analiz.....	100
9.1 Analiza kliniczna.....	100
9.2 Analiza ekonomiczna	101

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	102
10	Załączniki.....	104
10.1	Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM v.7.....	104
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	106
10.3	Opis komparatora – cisplatyna.....	108
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	113
10.4	Opis komparatora – winorelbina.....	113
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	118
10.5	Opis komparatora – gemcytabina	118
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	124
10.6	Opis komparatora – pemetreksed.....	124
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	129
10.7	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca	130
10.8	Aktualnie obowiązujący program lekowy	156
10.9	Wnioskowany program lekowy	190
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	230
	Spis Tabel.....	231
	Spis Wykresów.....	233
	Piśmiennictwo	234

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa, ALT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ALE	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>)
AUC	Krzywa zmian stężenia leku w czasie (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen karcynoembrionalny (z ang. <i>Carcino-Embryonic Antigen</i>)
cfDNA	Wolne pozakomórkowe DNA (z ang. <i>Circulating Free DNA</i>)
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (z ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNS DFS	Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (z ang. <i>Central Nervous System Disease-Free Survival</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computer Tomography</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CTQS	<i>Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire</i>
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (z ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny Współczynnik Efektywności Kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICI	Inhibitory Immunologicznych Punktów Kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i>)
IHC	Immunohistochemia
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss Of Heterozygosity</i>)
MCBS	<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Score</i>
MET	Gen kodujący białko Met
MRI	Rezonans Magnetyczny (MR, MRI, z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (NSCLC, z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (CNS, z ang. <i>Central Nervous System</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	Czas wolny od progresji (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PKPO	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
PROs	Efekty zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Poziom Sprawności (w skali Zubroda-ECOG-WHO)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pTNM	Patomorfologiczna klasyfikacja TNM
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RCTH	Radiochemioterapia
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RET	Gen kodujący kinazę dla cząsteczek sygnałowych z rodziny GDNF (z ang. <i>Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing System</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Rentgenografia

RTK	Receptorowe kinazy białkowe (z ang. <i>Receptor Tyrosine Kinases</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Liczba utraconych lat życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szacuje się, że w 2022 roku raka płuc zdiagnozowano u 2,5 miliona osób na całym świecie, co spowodowało 1,8 miliona zgonów. W Polsce rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy (20 572 nowych przypadków w 2021 roku) i jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów (20 841 zgonów w 2021 roku). Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 80-85% przypadków tego nowotworu.

Odsetek 5-letnich przeżyć po całkowitej resekcji miąższu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%. Dla chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi około 10%. Poprawę tych wyników uzyskuje się poprzez stosowanie leczenia uzupełniającego. Warto jednak zauważyć, że standardowo stosowana chemioterapia uzupełniająca oparta na

pochodnych platyny przynosi umiarkowane wydłużenie przeżycia w porównaniu do samej obserwacji, tj. o 4-5%.

Widoczna jest więc szeroko niezaspokojona potrzeba kliniczna udostępnienia leczenia celowanego, ukierunkowanego na rearanżację genu *ALK*, o aktywności w obrębie OUN. Obecność tej zmiany molekularnej determinuje niekorzystny przebieg kliniczny, tacy pacjenci są zazwyczaj młodszy, niepalący, rozpoznawani w bardziej zaawansowanych stadiach, o zwiększonym ryzyku wznowy oraz przerzutowania, szczególnie istotne jest ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN.

Refundacja alektynibu w monoterapii umożliwi rozszerzenie katalogu świadczeń dostępnych dla chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK* o leczenie uzupełniające. Rozszerzenie programu lekowego znacznie ułatwi leczenie pacjentów, co może przyczynić się do ich dłuższego przeżycia i poprawy jakości życia.

Oceniana interwencja

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych *ALK* oraz *RET* o zdolności do hamowania ich aktywności i blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym *STAT 3* i *PI3K/AKT* oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

Wybór populacji docelowej

Alecensa w monoterapii jest wskazana w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy. W zatwierdzo-

nej charakterystyce produktu leczniczego wskazano, że następujące kryteria włączenia określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy kwalifikują się do wskazania terapeutycznego i odzwierciedlają populację pacjentów z NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) - IIIA zgodnie z kryteriami klasyfikacji UICC/AJCC edycja 7: wielkość guza ≥ 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, z cechą N1 lub N2; lub guzy inwazyjne struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przętkowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie otrzewnowe, śródpiersie, serce, duże naczynia krwionośne, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy); lub guzy, które obejmują oskrzela główne w odległości < 2 cm od ostrogi tchawicy ale bez jej zajęcia; lub nowotwory z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc; lub nowotwory z oddzielnym guzkiem lub guzkami w tym samym płacie lub innym płacie ipsilateralnym co nowotwór pierwotny. Zaznaczono, że w badaniu nie uczestniczyli pacjenci z cechą N2 z guzami zajmującymi również śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy lub z oddzielnym guzkiem lub guzkami nowotworowymi w innym płacie ipsilateralnym (*ChPL Alecensa 2024*).

FDA zarejestrowała alektynib w leczeniu adjuwantowym w następującym wskazaniu: u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji guza, z ALK-dodatnim (ocena za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA) NDRP (guz ≥ 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych) (FDA Alecensa 2024). We wskazaniu rejestracyjnym określono zatem tylko kryteria dużego ryzyka nawrotu (guz ≥ 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych), związanego z koniecznością zastosowania systemowego leczenia uzupełniającego, natomiast kryterium całkowitej resekcji guza automatycz-

nie wyklucza pacjentów z guzami od nieoperacyjnego stadium IIIB wg TNM v.7. Podobnie do badania *ALINA* włączano pacjentów z NDRP w stadium od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA.

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie alektynibem w monoterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie *ALK*. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;
- 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
- 4) obecność rearanżacji w genie *ALK* na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Wnioskowana populacja docelowa dla alektynibu jest zgodna z zakresem wskazania rejestrowanego, a proponowane kryteria włączenia stanowią wyłącznie uszczegółowienie, pozwalające na objęcie leczeniem pacjentów, dla których w badaniu badania ALINA wykazano korzyść kliniczną z takiego postępowania.

Praktyka kliniczna i wybór komparatorów

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie adjuwantowe alektynibem w monoterapii u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o zaawansowaniu pooperacyjnym wg 7. wersji klasyfikacji TNM od stadium IB (guz ≥ 4 cm) do stadium IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), po radykalnej resekcji guza, z potwierdzoną obecnością rearanżacji w genie *ALK*, w stanie sprawności ECOG 0-1.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że rozważanej populacji chorych w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* (NCCN 7.2024), celem wyboru ścieżki leczenia adjuwantowego. W przypadku stwierdzenia opisanych zmian/cech molekularnych zaleca się wybór leczenia celowanego, natomiast przy braku wykazanej ich obecności lub gdy diagnostyka molekularna nie jest prowadzona może być zastosowana chemioterapia adjuwantowa lub rzadziej, u ściśle wyselekcjonowanej grupy niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią i leczenia celowanego pacjentów radioterapia adjuwantowa.

Rozważana populacja docelowa dla leczenia adjuwantowego alektynibem dotyczy grupy pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie leczenia systemowego po radykalnym zabiegu operacyjnym (obecnie chemioterapii), i u których stwierdza się rearanżację w genie

ALK, a więc jedną z wskazywanych w wytycznych cech molekularnych o istotnym znaczeniu dla wyboru ścieżki leczenia. Tym samym objęcie refundacją leku alektynib nie zmieni ścieżek leczenia adjuwantowego pacjentów, tzn. nie będzie miała wpływu na wybór pomiędzy leczeniem systemowym a radioterapią. W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej radioterapii można ją rozpocząć równocześnie z leczeniem systemowym (PTOK 2022). W wytycznych NCCN radioterapia może być rozważona u niektórych chorych w stadiach IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A] (NCCN 7.2024). Przeczą temu wytyczne PTOK, w których stwierdzono, że pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji [III, B] (PTOK 2022). Podobnie, wytyczne ASCO odnosząc się do możliwości zastosowania RTH pooperacyjnej wskazują, że leczenie to nie jest rekomendowane u chorych w stadium IA/B i IIA/B, a dla chorych w stadium IIIA N2 wskazują, że nie należy jej oferować jako postępowania rutynowego, a jedynie u wąskiej grupy chorych po konsultacji w zespole wielospecjalistycznym (ASCO-CCO 2017). Rozważana populacja docelowa obejmuje chorych wymagających systemowego leczenia uzupełniającego (obecnie chemioterapii), a po rozpoczęciu refundacji alektynibu i po potwierdzeniu rearanżacji *ALK* – alternatywnie tego leczenia ukierunkowanego molekularnie. Z uwagi na powyższe RTH pooperacyjna nie stanowi komparatora dla alektynibu w monoterapii stosowanego w rozważanej populacji.

W warunkach polskich w leczeniu uzupełniającym/adjuwantowym finansowaniem objęte są zarówno terapie celowane jak i chemioterapia. Należy jednak zaznaczyć, że kryteria objęcia re-

fundacją dla finansowanych ze środków publicznych atezolizumabu i ozymertynibu wskazują, że terapie te nie mogą być zastosowane u pacjentów z rozważanej populacji docelowej dla alektynibu tj. chorych z rearanżacją genu *ALK*. Atezolizumab w monoterapii stosowany może być wyłącznie u chorych z rozpoznaniem NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, po wykluczeniu rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* i mutacji w genie *EGFR*. Z kolei ozymertynib w monoterapii może być stosowany jedynie u chorych z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. Tak sformułowane kryteria refundacyjne, zgodne z zakresem rekomendacji klinicznych dla tych leków, wskazują, że **ani atezolizumab ani ozymertynib nie są właściwymi komparatorami dla leczenia alektynibem, jako iż leki te są finansowane i zalecane w odmiennych pod względem cech molekularnych populacjach.**

Za standard postępowania w ramach CTH uzupełniającej uznawane są schematy oparte na pochodnych platyny, czyli opcje terapeutyczne najlepiej poznane i przebadane (w *PTOK 2022* wskazano cisplatynę z winorelbiną). W związku z tym **chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbiną, gemcytabiną lub pemetrekse dem) stanowi właściwy komparator dla alektynibu w monoterapii w rozważanej populacji.**

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na

niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia wznowy, u których wykryto rearanżację genu *ALK*. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;
 - zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;
 - wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
 - obecność rearanżacji w genie *ALK* na podstawie zwalidowanego testu wyko-

nywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- wiek powyżej 18 roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*): alekty-nib (ALE) w monoterapii** w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*): chemioterapia (CTH)** w leczeniu uzupełniającym oparta na pochodnych platyny
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): jakość życia
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

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

Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Alecensa w ramach wnioskowanego programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sha-*

ring Scheme), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Alecensa w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Alecensa jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Alecensa w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego do leczenia adjuwantowego po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia wznowy, u których wykryto rearanżację genu *ALK*.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie za-

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca

się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (ICD-10 2019), natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (ICD-11 2024).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ICD-10 2019) oraz ICD-11 (ICD-11 2024).

Kod ICD-10/ICD-11	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płątowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płątowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.Y	Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc

Kod ICD-10/ICD-11	Rozpoznanie
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca opiera się na ich morfologii, która wpływa na cechy biologiczne guza, przebieg kliniczny choroby oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc wyróżnia się raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuc, które dzielą się na dodatkowe kategorie, jak podano w poniższej tabeli.

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

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

Rak płuca może być także klasyfikowany na podstawie wyników badania histopatologicznego. Poniższa tabela prezentuje aktualnie obowiązującą histologiczną klasyfikację raka płuca według WHO z 2015 roku.

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

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

Histologiczną klasyfikację NDRP uzupełnia podział według stopnia zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia cztery stopnie (G, *grade*): GX – brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 – zróżnicowanie wysokie, G2 – zróżnicowanie umiarkowane, G3 – zróżnicowanie niskie, G4 – rak niezróżnicowany. Jednakże, stopień złośliwości histologicznej ma ograniczone znaczenie przy wyborze metody leczenia (PTOK 2022).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (PTOK 2022). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej (Jassem 2023).

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, ze względu na obecność substancji rakotwórczych w dymie tytoniowym, jest palenie. Szacuje się, że palenie aktywne odpowiada za około 90% przypadków raka płuca u mężczyzn i 80% u kobiet, podczas gdy palenie bierne jest przyczyną około 1/3 zachorowań u niepalących mieszkających z palaczami oraz około 1/4 przypadków wśród pozostałych niepalących. Zanieczyszczenie powietrza również odgrywa istotną rolę w etiologii raka płuca w Polsce. Ryzyko zachorowania zwiększa również ekspozycja na radon w domach, zależna zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowej warstwie gleby. Mniejsze znaczenie mają inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Niemniej jednak, część z tych substancji może potęgować rakotwórcze działanie składników dymu tytoniowego (Jassem 2023).

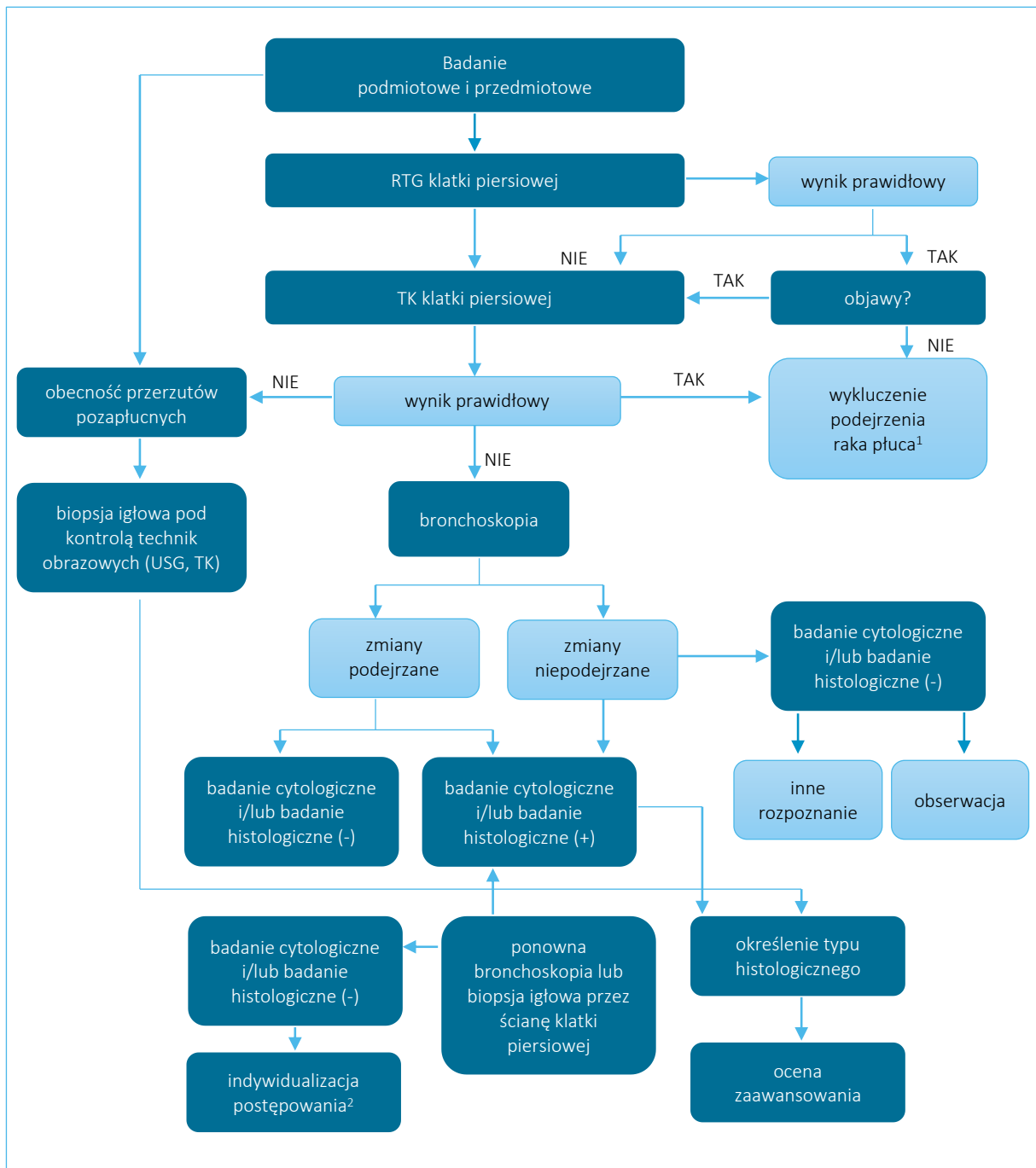
Za rozwój i progresję raka płuca odpowiadają również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenie aktywności *KRAS* i *EGFR* oraz genów supresorowych – zmniejszenie aktywności *TP53*, *RB* i *LRP1B*. Charakterystyczna dla raka płuca jest także utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p (Jassem 2023). U chorych na zaawansowanego NDRP konieczne jest ocenienie statusu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń. **Obecność mutacji w genie *EGFR* oraz translokacji w genach *ALK* i *ROS1* jest wskaźnikiem korzyści z terapii ukierunkowanej na receptory czynnika wzrostu naskórka (EGFR) oraz inhibitory kinazy tyrozynowej ALK lub ROS1 (TKI), przy czym mutacje w obrębie genów *EGFR/KRAS* oraz translokacje *ALK/ROS1* niemal zawsze wykluczają się wzajemnie (PTOK 2022).** Rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *acute lymphoma kinase*) najczęściej polega na fuzji domeny kinazowej tego genu z genem *EML-4* (z ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) w wyniku czego powstaje chimeryczne białko o właściwościach onkogennych, które w sposób ciągły pobudza komórki nowotworowe do wzrostu i podziałów (Rosas 2019). **Pacjenci z rearanżacjami *EML4-ALK* są oporni na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, ale mają podobne cechy kliniczne do chorych, u których występują mu-**

tacje genu *EGFR*, takie jak histologia gruczołowa i niepalenie (NCCN 7.2024). Oprócz najczęściej występującej rearanżacji *EML4-ALK* w NDRP pojawiają się również inne rodzaje translokacji w genie *ALK* (*TGF-ALK*, *KIF5B-ALK*, *KLC1-ALK*), które nie mają prawdopodobnie wpływu na efekt leczenia (Stencel 2021).

2.3 Rozpoznanie

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

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



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

Bez względu na wskazanie do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w badaniu przedmiotowym układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (PTOK 2022). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy w szczególności uwzględnić objawy opisane w poniższej tabeli.

Tabela 4. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (PTOK 2022).

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

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

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

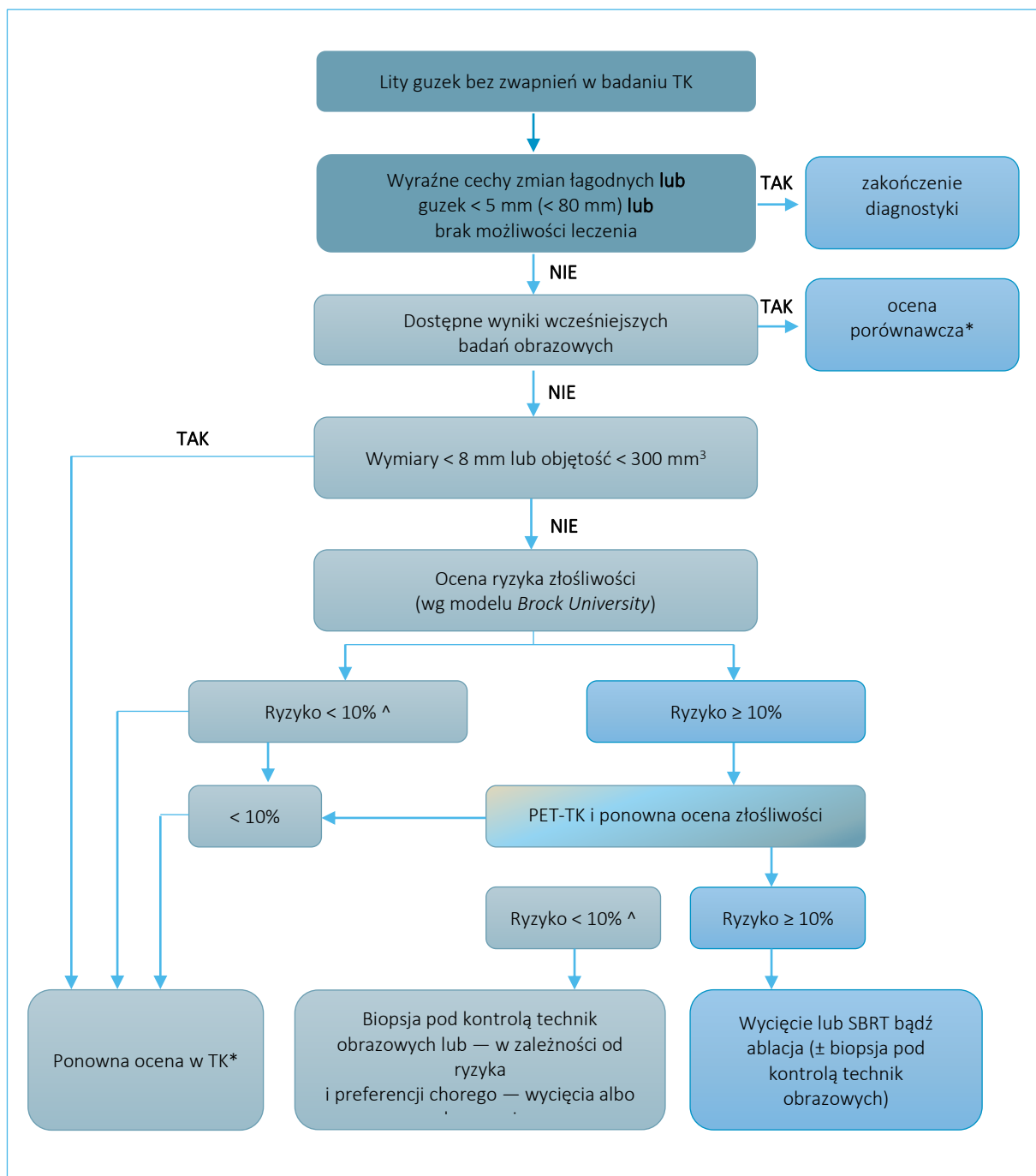
Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów należą: guz w miąższu płucnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach; badania należy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodnej i bocznej • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonnych) • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • badanie płynu z jamy opłucnej – płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego • ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS) – umożliwia ocenę rozległości i głębokości nacieku nowotworowego, niektórych węzłów chłonnych śródpiersia oraz wykonanie biopsji cienkoigłowej tych węzłów • biopsja przez ścianę klatki piersiowej – w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinotomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby); zmiany zarysu wnęki; zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowej; wysięku w jamie opłucnej (PTOK 2022).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia) (PTOK 2022).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *British Thoracic Society*, którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (PTOK 2022).

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

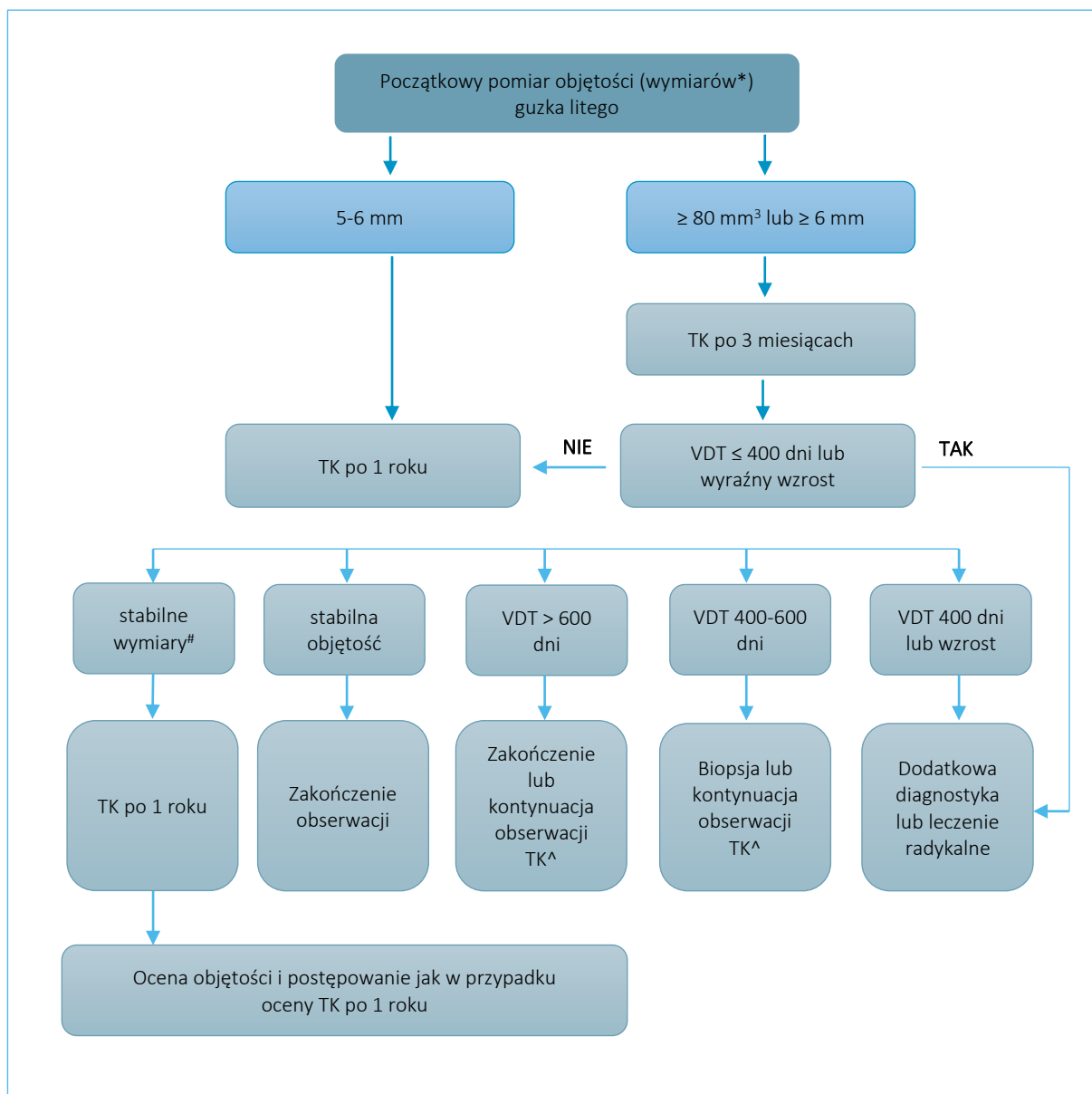


* według wskazówek przedstawionych na Wykres 2;

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

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

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



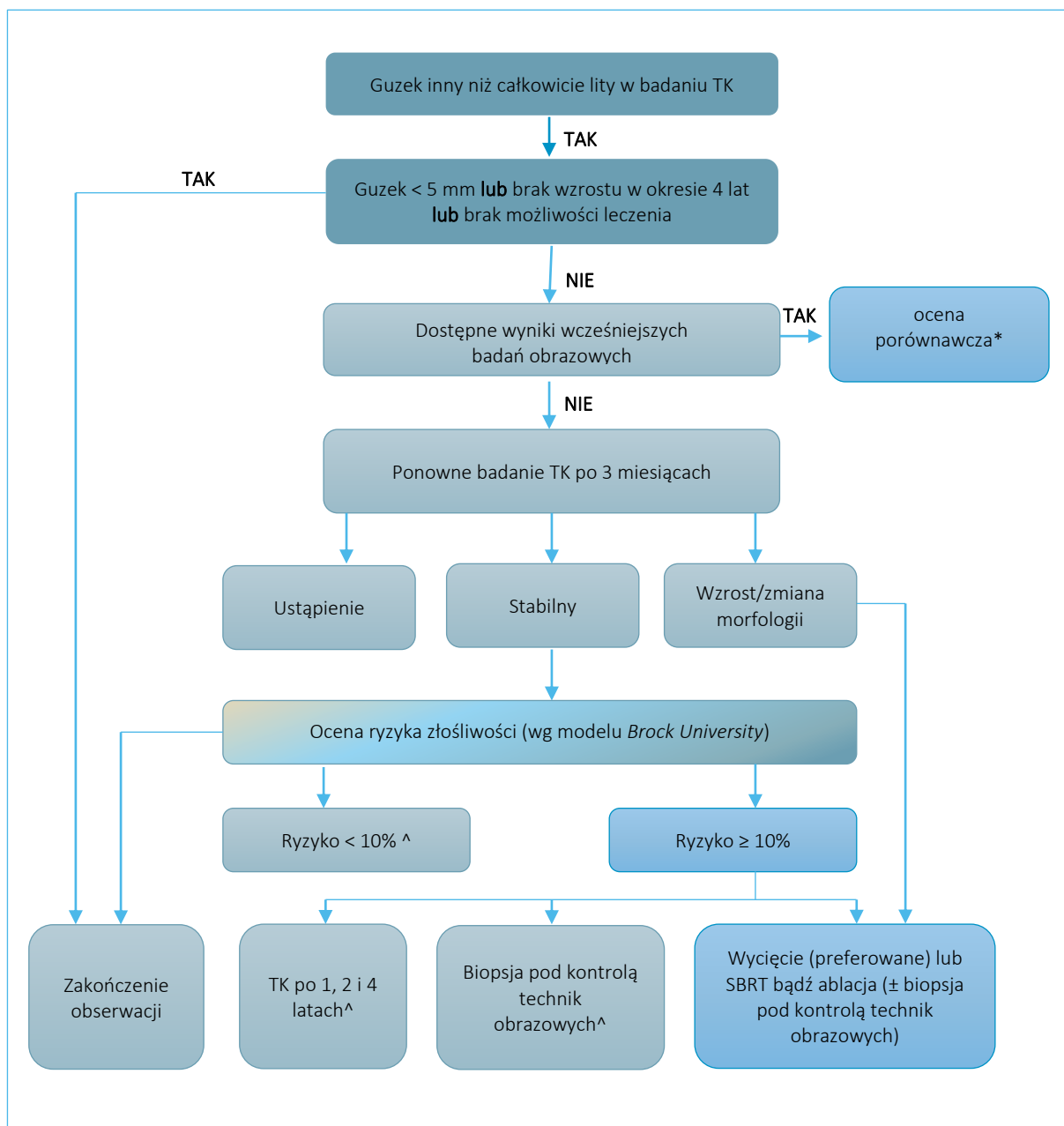
* Tylko w sytuacjach, gdy pomiar objętości nie jest możliwy;

Na podstawie manualnego pomiaru dwóch wymiarów (2D);

^ W zależności od preferencji osoby badanej;

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

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



* Zwiększenie wymiarów, zwiększenie lub pojawienie się komponentu litego;

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

^ Wybór uwzględniający preferencje osoby badanej.

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z TK umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do wykonania innych badań lub dalszej obserwacji. Jest również pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem i powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCTH) (PTOK 2022).

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCTH; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty (*PTOK 2022*).

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

Istotne jest również przeprowadzenie oceny patomorfologicznej i molekularnej, która pozwala na ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują: histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli; histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badania IHC. Badanie to jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (*PTOK 2022*).

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga również wykonania zaawansowanych badań molekularnych. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela) (*PTOK 2022*).

Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%). Alternatywą dla badania genetycznego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny mutacji somatycznych obecnego w osoczu krwi cfDNA, które pochodzi z obumarłych komórek nowotworowych (tzw. biopsja płynna). Negatywny wynik analizy cfDNA nie jest rozstrzygający — zalecane jest wykonanie ponownej biopsji (PTOK 2022).

2.3.1 Ocena zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe. Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) opracowaną w 2017 r.

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

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Nie ma cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub ≥ 1 z następujących cech: — naciekający główne oskrzele, ale niedochodzący do rozwidlenia tchawicy — naciekający opłucną trzewną — guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤ 7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: — bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie — guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca

Cecha	Objaw
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub ≥ 1 z następujących cech: — naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu — guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzkowych 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 węzkowych lub śródpiersia — przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatkę piersiową)
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatkę piersiową) w jednym lub wielu narządach

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Jassem 2023).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0

Stopień	Charakterystyka		
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	każde T	każde N	M1a, M1b
IVB	każde T	każde N	M1c

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

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

W poniższej tabeli podsumowano różnice pomiędzy obiema wersjami klasyfikacji TNM. Pogrubioną czcionką wyróżniono stadia, których klasyfikacja uległa zmianie lub które zostały wprowadzone w klasyfikacji TNM v.8, natomiast szarym kolorem wyróżniono populację pacjentów włączonych do próby *ALINA* zdefiniowaną jako pacjentów o wysokim ryzyku wznowy (IB [wielkość guza ≥ 4 cm], II lub IIIA [T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1] wg TNM v.7).

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

TNM v.7	TNM v.8				
	T/M	N0	N1	N2	N3
T2 >5-7 cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 naciekający	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 >7 cm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 przepona	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 oskrzela 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 oskrzela 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b pojedyncza zmiana	M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c wiele zmian	M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

*w tabeli w nawiasach podano stopień klasyfikacji wg TNM v.7; pogrubioną czcionką wyróżniono stadia, których klasyfikacja uległa zmianie lub które zostały wprowadzone w klasyfikacji TNM v.8; niebieskim kolorem wyróżniono populację pacjentów włączonych do *ALINA* zdefiniowaną jako pacjentów o wysokim ryzyku wznowy.

2.4 Obraz kliniczny

Rak płuca zazwyczaj rozwija się centralnie w okolicy dużych oskrzeli (tzw. „zmiana przywnękowa”) lub obwodowo. W rzadkich przypadkach nowotwór może występować jako pojedyncza zmiana obwodowa bez powiększenia węzłów chłonnych (*PTOK 2022*). Objawy podmiotowe można podzielić na ogólne, związane z miejscowym rozprzestrzenianiem się nowotworu (naciekanie struktur śródpiersia, przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwoju przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (patrz tabela poniżej) (*PTOK 2022*).

Tabela 9. Objawy raka płuca (Krzakowski 2019, Jassem 2023).

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

Główne objawy ogólnoustrojowe zaawansowanego raka płuca to postępujące wyczerpanie i osłabienie. W zaawansowanych stadiach choroby mogą wystąpić objawy związane z zespołem żyły głównej górnej, płynem w jamie opłucnej lub osierdziowej, niedodmą lub zapaleniem płuc, powiększeniem regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby, objawami ogniskowymi ze strony OUN, neuropatią obwodową oraz bolesnością uciskową kości. Dość powszechne są także palce pałeczkowate (Jassem 2023).

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

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

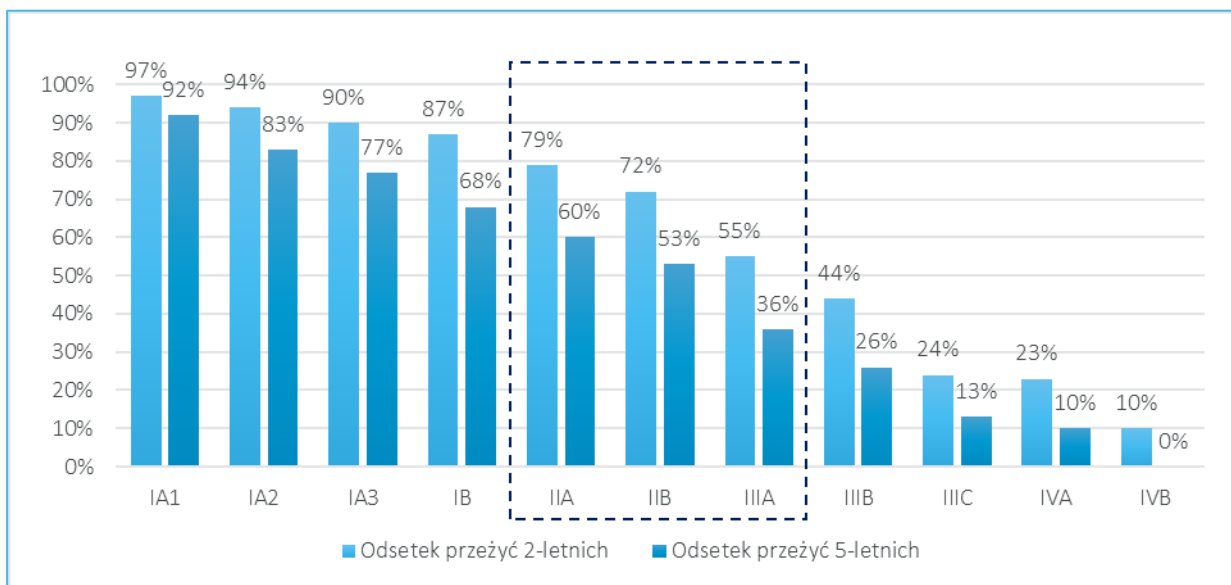
Wskaźniki przeżycia dla chorych na raka płuca są zazwyczaj niższe niż dla innych powszechnie występujących nowotworów ze względu na późną diagnozę i ograniczoną dostępność skutecznych metod leczenia. Do 30% chorych na NDRP jest diagnozowanych we wczesnym stadium choroby (I–IIIA). Wczesne

rozpoznanie raka płuca często następuje przypadkowo, podczas obrazowania związanego z innym schorzeniem. Około 70% pacjentów prezentuje zaawansowany miejscowo (IIIB-IIIC) lub przerzutowy (IV) NDRP (*Casal-Mouriño 2021*).

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

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

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



* ramką zaznaczono stadia NDRP, do których odnosi się niniejsza analiza.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10% (*AOTMiT Tecentriq 2022*). Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 5-letnie przeżycie wśród chorych na NDRP kwalifikujących się do leczenia celowanego lub immunoterapii wynosi od 15% do 62,5%, zależnie od celu

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

terapeutycznego/biomarkera (NCCN 7.2024). Uważana za obecny standard leczenia chorych na wczesnego NDRP (stadia IB przy wielkości guza ≥ 4 cm do IIIA) poddanych całkowitej resekcji chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny wykazuje umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia względem wyłącznej obserwacji tj. o 4-5% (Felip 2021). Zgodnie z wynikami retrospektywnego badania obserwacyjnego *LuCaBIS* prowadzonego na terenie Francji, Niemiec i Wielkiej Brytanii spośród 402 chorych na NDRP w stadiach IB-IIIa leczonych chemioterapią adjuwantową (zwykle w schemacie cisplatyna+winorelbina) poddawanych obserwacji w okresie o medianie 26 miesięcy 33% doświadczyło wznowy choroby (Chouaid 2018). Dane literaturowe wskazują na niższy odsetek odpowiedzi na leczenie chemioterapią w schematach opartych na pochodnych platyny u chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* w porównaniu do chorych bez tej mutacji (25% vs. 35%) oraz skrócenie czasu do progresji choroby (5 miesięcy vs. 6 miesięcy) (Shaw 2009).

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

2.6 Epidemiologia

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

Rak płuca

Świat i Europa

Z niemal 2,5 miliona nowych przypadków i ponad 1,8 miliona zgonów na całym świecie rak płuca był wiodącą przyczyną zachorowalności na nowotwory i śmiertelności w 2022 roku, odpowiadając za blisko jedną ósmą (12,4%) nowo diagnozowanych przypadków raka i jedną piątą (18,7%) zgonów z powodu

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

raka na całym świecie. Choroba zajmuje pierwsze miejsce wśród mężczyzn i drugie wśród kobiet zarówno pod względem zachorowalności, jak i śmiertelności. Najwyższe wskaźniki zachorowalności u mężczyzn obserwuje się w regionie Wschodniej Azji u mężczyzn, a następnie na Mikronezji/Polinezji i we Wschodniej Europie, z najwyższym krajowym wskaźnikiem zachorowalności u mężczyzn na całym świecie szacowanym w Turcji. Wśród kobiet podwyższone wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Ameryce Północnej, Azji Wschodniej i Europie Północnej, z najwyższym krajowym wskaźnikiem zachorowalności szacowanym na Węgrzech. Standaryzowane wskaźniki zapadalności i śmiertelności na raka płuca według płci, na podstawie danych z GLOBOCAN 2022 (Bray 2024), zostały zestawione poniżej:

Tabela 10. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg GLOBOCAN 2022 (Bray 2024).

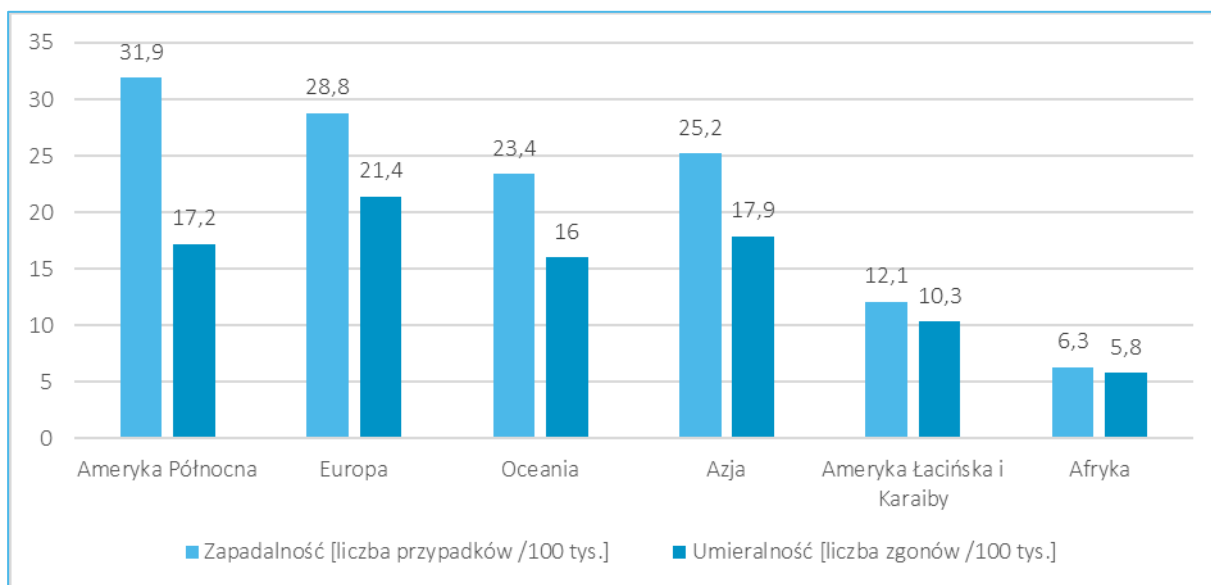
Wskaźnik epidemiologiczny	Mężczyźni	Kobiety
Zapadalność [liczba przypadków /100 tys.]	32,1	16,2
Umieralność [liczba zgonów /100 tys.]	24,8	9,8

Podstawowe epidemiologiczne wskaźniki dotyczące raka płuca w poszczególnych regionach świata wg danych IARC za 2022 r. (zapadalność i umieralność) zestawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 11. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (IARC 2022).

Region	Zapadalność	Umieralność
Ameryka Północna	31,9	17,2
Europa	28,8	21,4
Oceania	23,4	16,0
Azja	25,2	17,9
Ameryka Łacińska i Karaiby	12,1	10,3
Afryka	6,3	5,8
Ogółem	23,6	16,8

Wykres 6. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (IARC 2022).



Polska

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

Tabela 12. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 (KRN 2024).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
zachorowania										
kobiety	6 838	7 084	7 503	7 727	8 018	7 947	8 103	8 640	7 397	8 240
mężczyźni	15 539	14 872	14 963	14 834	14 995	14 138	13 842	14 099	11 713	12 332
łącznie	22 377	21 956	22 466	22 561	23 013	22 085	21 945	22 739	19 110	20 572

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
zgony										
kobiety	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825	8 076	8 205	8 002	7 795
mężczyźni	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902	14 211	13 046
łącznie	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812	23 324	23 695	23 107	22 213	20 841

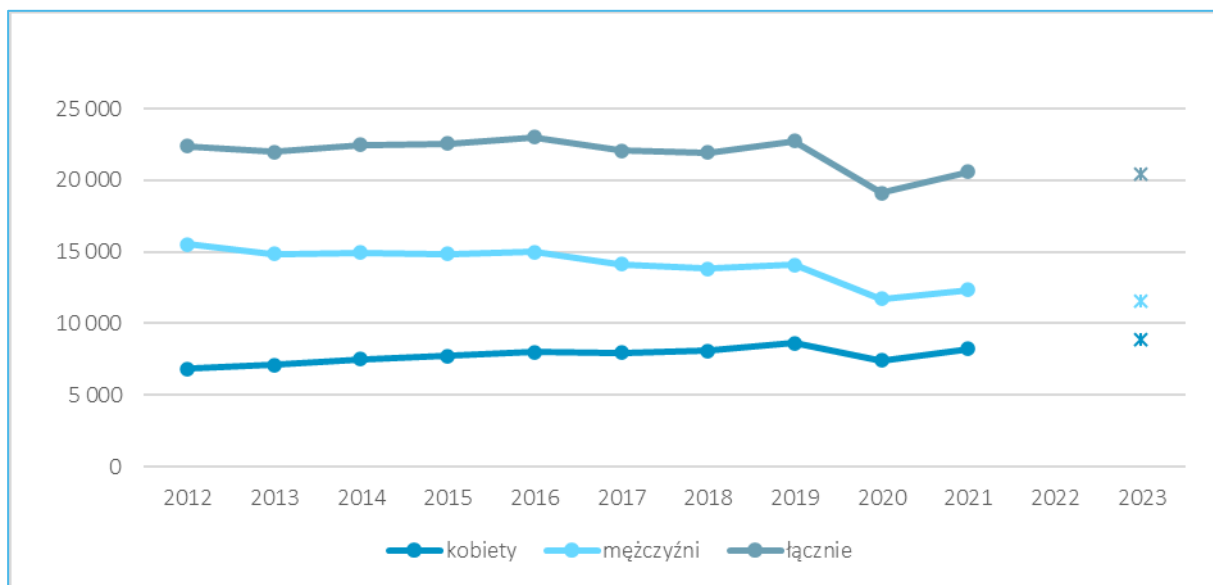
W Polsce w 2021 roku rak oskrzela i płuca (ICD-10: C34) stanowił 14,63% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 9,44% u kobiet. Ponadto, był przyczyną 25,79% wszystkich zgonów związanych z nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 18,10% u kobiet. Poniższa tabela przedstawia współczynniki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

Tabela 13. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2021 roku w podziale na płeć (KRN 2024).

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

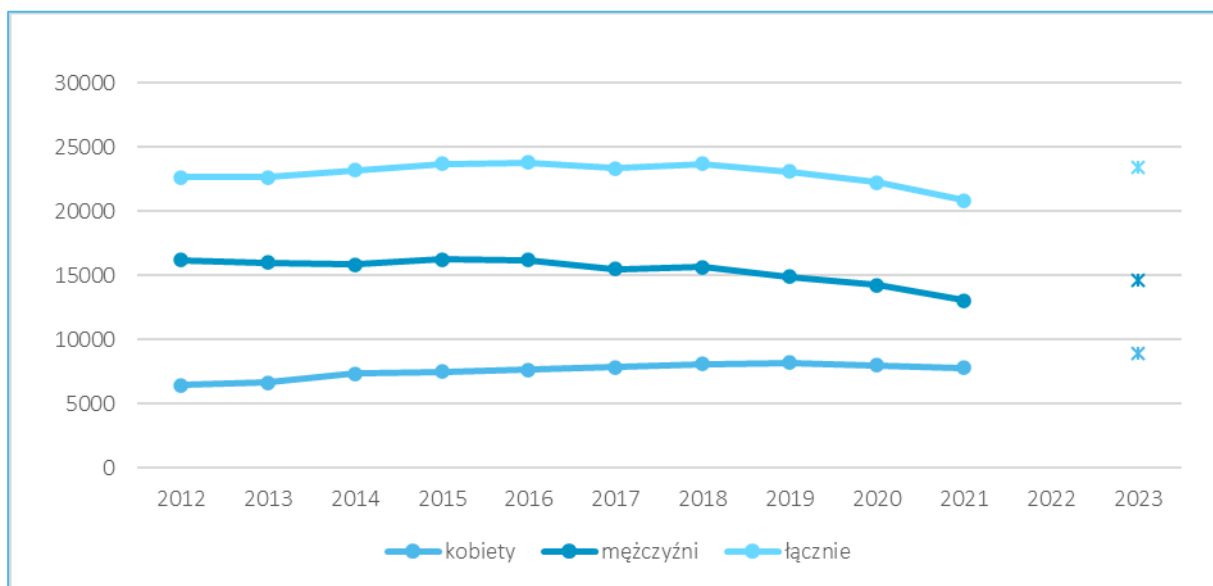
Zgodnie z oszacowaniami KRN w 2023 r. liczba przypadków raka płuca wśród mężczyzn wyniesie 11 525, a u kobiet 8 835 przypadków (odpowiednio 14% i 10% wszystkich zachorowań na nowotwory w tych grupach). Z kolei oszacowana na 2023 r. liczba zgonów z powodu raka płuca wyniesie 14 525 wśród mężczyzn i 8 872 wśród kobiet (co stanowi 27% i 19% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w tych grupach) (Didkowska 2024).

Wykres 7. Zachorowania na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 z prognozą na rok 2023, w podziale na płeć (Didkowska 2024, KRN 2024).



* oznaczono dane prognozowane przez KRN na 2023 r. (Didkowska 2024)

Wykres 8. Zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 z prognozą na rok 2023, w podziale na płeć (Didkowska 2024, KRN 2024).



* oznaczono dane prognozowane przez KRN na 2023 r. (Didkowska 2024)

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

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca

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

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

Rozpowszechnienie rearanżacji genu ALK

Za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym uznaje się obecnie przede wszystkim mutacje w genie *EGFR*, rearanżacje genu *ALK* i *ROS1*, przy czym mutacje w genach *KRAS* i *EGFR* oraz translokacje genów *ALK* i *ROS1* wykluczają się wzajemnie (*Dziedziszko 2019, NCCN 7.2024*).

Rearanżację genu *ALK* stwierdza się w 2–12% przypadków NDRP (*Ryska 2018*), jednak w literaturze częściej odnotowuje się wartości do maksymalnie 5% (*Duma 2019, Rosas 2019*). Rearanżacja genu *ALK* występuje najczęściej w typie gruczołowym, 4–6%, niezależnie od rasy (*Pikor 2013, Potempa 2014*). Mutacja ta dotyczy zwykle osób w młodszym wieku i wcześniej niepalących (*Remon 2021, Zyśk 2018*).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka płuca stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo związanych z zachorowaniem na niedrobnokomórkowego raka płuca jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Szacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na to, że instytucje zbierające informacje dotyczące obciążenia chorobami prezentują dane dotyczące ogółem raka oskrzeli i płuc. Niemniej jednak można przyjąć, że te wartości w dużej mierze odzwierciedlają liczby związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ponieważ stanowi on największy odsetek nowotworów płuc.

Koszty bezpośrednie

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca ogólnie, gdyż nie jest możliwe na podstawie zawartych tam danych oszacowanie liczby chorych na niedrobnokomórkowego rak płuca. W latach 2020-2022 w stosunku do roku 2019 zmniejszyła się liczba pacjentów hospitalizowanych, co jak wydaje się związane było z pandemią COVID-19. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ JGP 2024).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2022	40 918	54 489	6 145,74	26 102	160 416 105,5
2021	36 478	48 318	4 849,39	24 025	116 506 594,8
2020	37 329	49 850	3 908,89	25 624	100 161 397,36
2019	46 587	62 712	3 885,77	30 247	118 232 195,83
2018	46 542	63 160	3 857,25	31 108	119 991 333
2017	46 590	63 910	2 910,56	31 548	91 822 346,88
2016	47 452	64 894	1 077,24	32 291	34 785 156,84

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

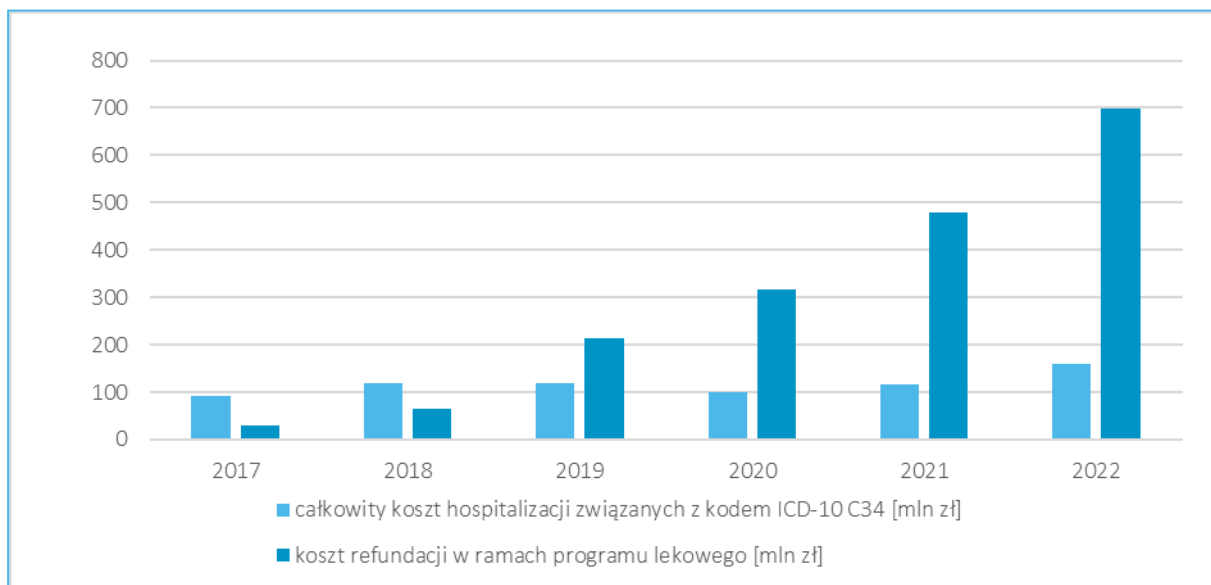
rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2015	46 149	62 118	1 266,92	30 734	38 937 519,28
2014	47 768	6 925	1 578,05	30 770	48 556 598,5

Dane NFZ dotyczące finansowania leczenia w ramach programu lekowego B.6. dedykowanego rakom płuca w latach 2017-2022 wskazują na znaczący wzrost wydatków publicznych w analizowanym okresie (NFZ JGP 2024).

Tabela 15. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2021 (NFZ JGP 2024).

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

Wykres 9. Koszty leczenia raka płuca w Polsce związane z hospitalizacjami oraz leczeniem w ramach programu lekowego w latach 2017-2022 (NFZ JGP 2024).



Koszty pośrednie

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania GBD 2019 obciążenie chorobowe stanowiące przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w 2019 r. wynosiło 709 154 (95% CI: 585 978; 846 723) lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) i 702 585 (95%: CI 579 778; 839 730) utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL) (GBD 2019).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

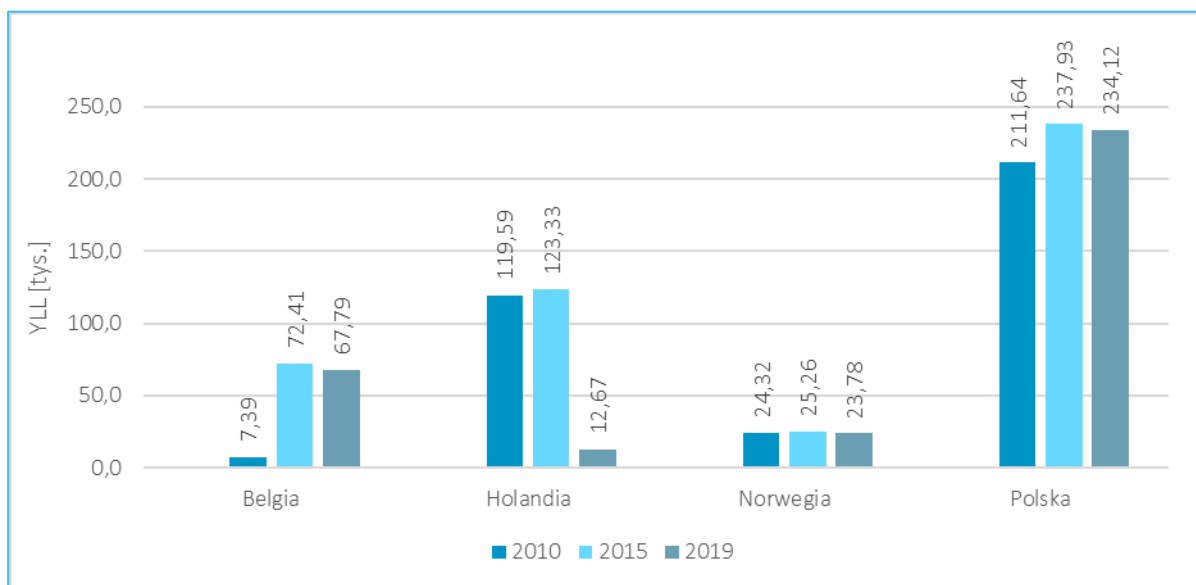
Tabela 16. Obciążenie chorobowe stanowane przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (GBD 2019).

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

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

Na wykresie poniżej zobrazowano zmiany YLL w wybranych krajach europejskich, w tym w Polsce, w latach 2010-2019.

Wykres 10. Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu z powodu raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (Bencina 2023).

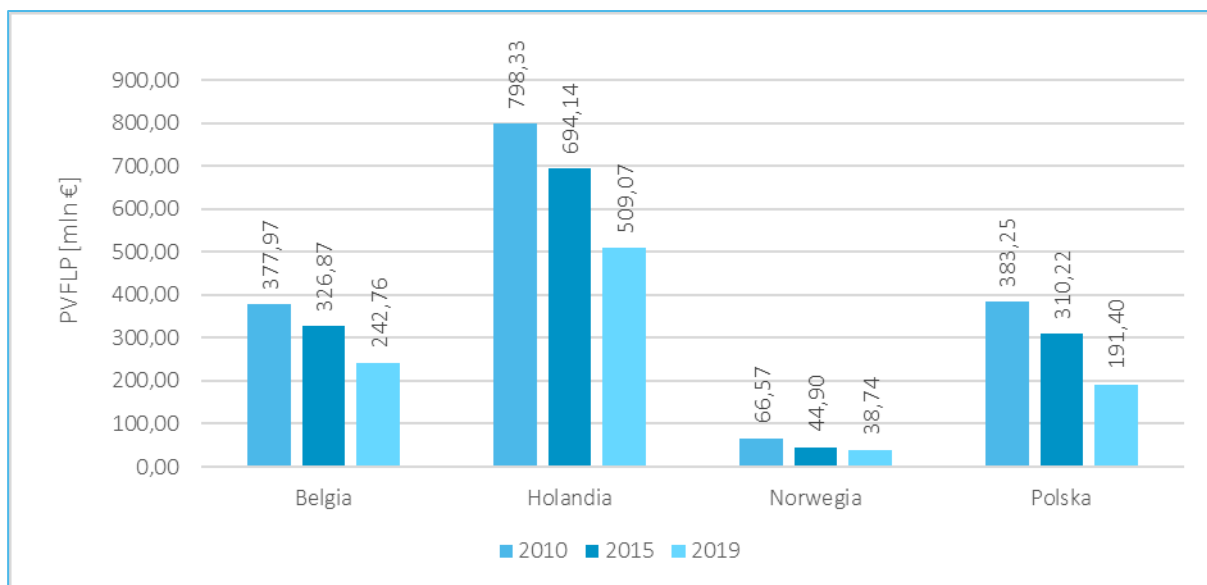


Obserwuje się trend spadkowy kosztów produktywności związanych z przedwczesną śmiertelnością z powodu raka płuca, co ilustruje spadający wskaźnik obecnej wartości przyszłej utraconej produktywności (PVFLP, z ang. *present value of future lost productivity*) w latach 2010-2019 (patrz tabela i wykres poniżej). Od 2010 do 2015 roku wskaźnik PVFLP związany z rakiem płuca zmniejszył się o 14% w Belgii, 13% w Holandii, 33% w Norwegii i 19% w Polsce, a w latach 2015 do 2019 roku wskaźnik PVFLP zmniejszył się o 26% w Belgii, 27% w Holandii, 14% w Norwegii i 38% w Polsce. Jak zauważają autorzy analizy trend ten może być wynikiem przesunięcia w rozkładzie zgonów w kierunku starszych grup wiekowych, co jest efektem postępów w profilaktyce i leczeniu (Bencina 2023).

Tabela 17. Obecna wartość przyszłej utraconej produktywności (PVFLP) z powodu zgonu na raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (Bencina 2023).

Państwo	Liczba zgonów			PVFLP [€]			PVFLP [€]/liczba zgonów		
	2010	2015	2019	2010	2015	2019	2010	2015	2019
Belgia	6 720	6 318	5 910	377 965 595	326 873 636	242 761 058	56 245	51 737	41 076
Holandia	10 214	10 461	10 261	798 327 481	694 137 181	509 070 690	78 160	66 355	49 612
Norwegia	2 167	2 174	2 151	66 574 604	44 897 159	38 739 430	30 722	20 652	18 010
Polska	22 374	23 755	23 146	383 251 436	310 219 043	191 401 864	17 129	13 059	8 269
Ogółem	41 475	42 708	41 468	1 626 119 115	1 376 127 018	981 973 042	39 207	32 222	23 680

Wykres 11. Zmiana wskaźnika obecnej wartości przyszłej utraconej produktywności (PVFLP) z powodu zgonu na raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (Bencina 2023).



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

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

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	304 879	12 675
2022	323 216	13 174
2021	318 830	12 442
2020	338 977	13 128

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 519 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 215 osób. Zanotowano, że w 2023 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych i więcej ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2024).

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	519	364	141	14	215	134	72	9
2022	612	412	188	12	202	135	65	2
2021	*	*	*	*	158	110	44	4
2020	591	396	176	19	178	123	48	7
2019	584	407	166	11	169	102	65	2
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	94	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-

*dane niedostępne na stronie ZUS

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 885 pierwszorazowych i 997 ponownych orzeczeń rentownych (ZUS 2024). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	885	593	222	70	997	736	225	36
2022	897	626	190	81	1117	806	262	49
2021	941	655	204	82	*	*	*	*
2020	996	669	227	100	1383	1048	271	64
2019	1161	832	228	101	1350	1012	257	81
2018	1203	871	247	85	1624	1233	316	75
2017	1319	903	338	78	1962	1459	421	82
2016	1485	1017	364	104	2076	1535	450	91
2015	1576	1067	402	107	2190	1619	478	93
2014	1548	1054	416	78	2207	1632	488	87
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2023	266	172	63	31	393	286	83	24
2022	260	170	64	26	414	284	97	33
2021	287	187	64	36	*	*	*	*
2020	315	208	65	42	548	396	107	45
2019	430	295	84	51	692	498	130	64
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1096	801	224	71

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	595	404	137	54	1170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1128	836	220	72
całkowita niezdolność do pracy								
2023	582	396	147	39	443	336	96	11
2022	607	436	116	55	521	400	106	15
2021	607	436	127	44	*	*	*	*
2020	624	419	148	57	629	491	119	19
2019	675	497	128	50	471	374	81	16
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
częściowa niezdolność do pracy								
2023	37	25	12	-	161	114	46	1
2022	30	20	10	-	182	122	59	1
2021	47	32	13	2	*	*	*	*
2020	57	42	14	1	206	161	45	-
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

*dane niedostępne na stronie ZUS

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

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

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	13	8	4	1

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	7	2	5	-
2021	*	*	*	*
2020	13	7	6	-
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-

*dane niedostępne na stronie ZUS.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Zaobserwowano, że u chorych na NDRP którzy przeżyli NDRP i są w trakcie leczenia jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) jest wyższa u pacjentów we wczesnym stadium choroby niż u pacjentów w zaawansowanym stadium a u pacjentów przeżywających co najmniej 2 lata po diagnozie, wyniki HRQoL były na ogół stabilne lub nieznacznie wzrastały podczas obserwacji (*Bade 2024*). Zidentyfikowano wiele czynników wpływających na HRQoL w momencie diagnozy i podczas dalszej obserwacji, w tym czynniki związane z pacjentem (wiek, wykształcenie, BMI, poziom aktywności fizycznej, stan sprawności, choroby współistniejące), czynniki związane z guzem (stadium, histologia) oraz czynniki związane z leczeniem (przyjmowanie chemioterapii) (*Bade 2024*).

Jednym z takich czynników jest przebycie zabiegu resekcji całkowitej. W momencie wypisu ze szpitala po operacji chorzy na NDRP w stadiach I-III mieli znacząco wyższe wyniki w kwestionariuszu HADS (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), który ocenia lęk i depresję, w porównaniu do populacji zdrowej. Częstość występowania lęku wśród chorych na NDRP wzrosła do 49,6% w porównaniu do 13,8% wśród osób zdrowych, a depresji do 38,3% w porównaniu do 10,0% wśród osób zdrowych (*Huang 2020*). Pacjenci, którzy przeszli operację z intencją wyleczenia mogą cierpieć na zmniejszoną zdolność do wysiłku fizycznego, ograniczoną funkcję płuc i gorszą HRQoL w porównaniu do zdrowych osób. Ciężar emocjonalny związany z nową diagnozą raka płuca może być również znaczący, w tym wśród pacjentów poddanych operacji, i ten ciężar emocjonalny może być związany z istotnym obniżeniem HRQoL w domach fizycznych, społecznych, psychicznych i duchowych. Stres odczuwany przed operacją jest również związany z większym obciążeniem objawami i gorszym stanem zdrowia zgłaszanym przez pacjentów po

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

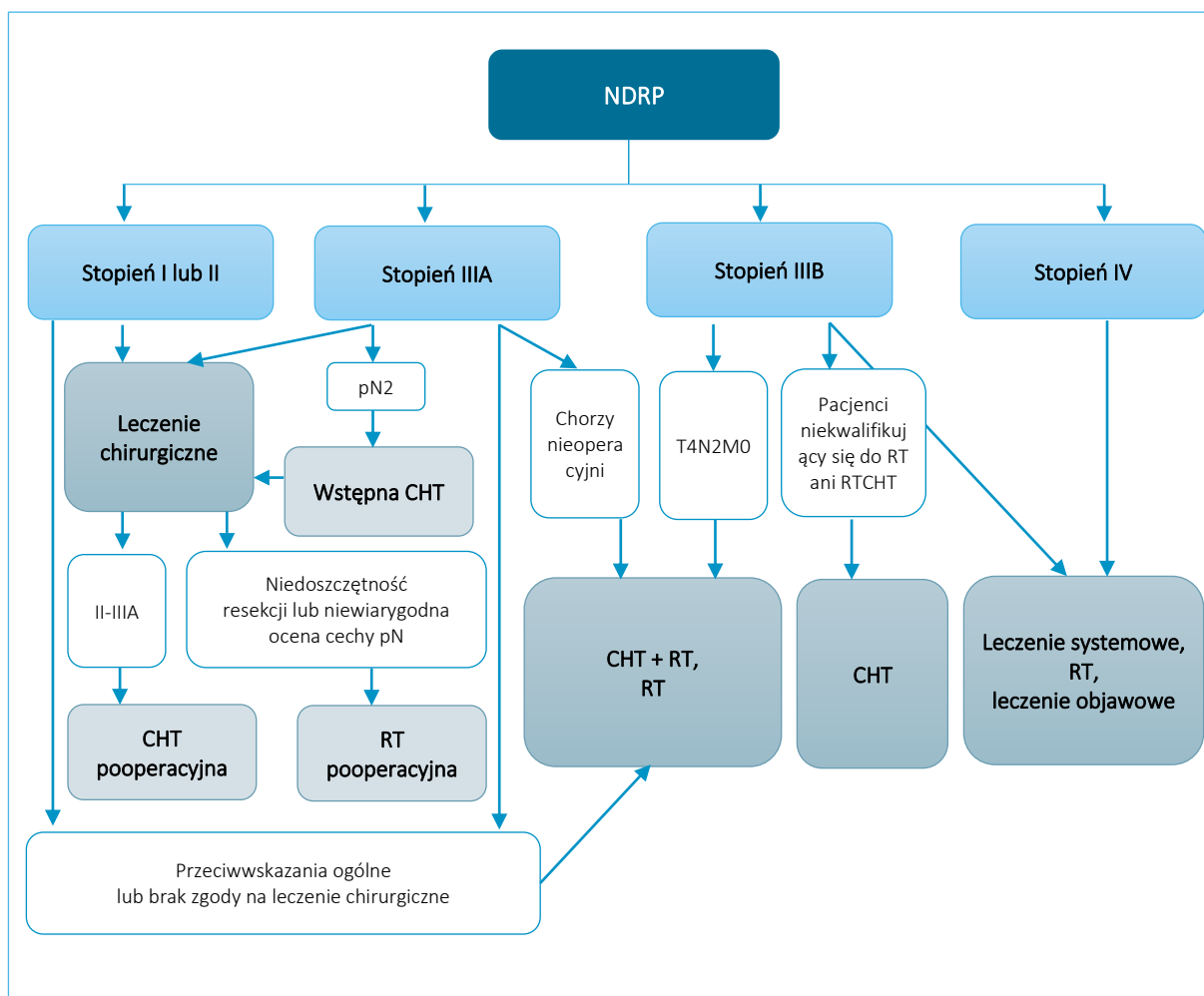
operacji (Majem 2024). Obecne i spodziewane obciążenie finansowe związane z leczeniem może być również wysokie dla pacjentów po operacji, co również może negatywnie wpływać na HRQoL (Hsu 2024, Majem 2024).

Pacjenci z diagnozą raka często stają przed wyzwaniami zarówno fizycznymi, jak i emocjonalnymi, zarówno w trakcie diagnozy, jak i po zakończeniu leczenia. Wśród najczęściej spotykanych problemów psychologicznych, jako powszechny problem zarówno dla pacjentów, jak i ich opiekunów rodzinnych wskazuje się strach przed nawrotem raka (FCR, z ang. *Fear of cancer recurrence*), FCR jest definiowany jest jako "strach, obawa lub niepokój związany z możliwością powrotu lub progresji raka" i jest typową reakcją psychologiczną, która jest do pewnego stopnia oczekiwana. Jednak wysoki poziom FCR nie tylko utrudnia pacjentom psychologiczne zdrowienie, ale także sprawia, że opieka nad nimi staje się trudniejsza i bardziej obciążająca (np. pojawia się depresja, lęk, objawy stresu pourazowego) (Shi 2023). Problem FCR jest powszechny wśród chorych na NDRP, w tym poddanych resekcji i przekłada się na obniżenie ich jakości życia (Jung 2023, Le 2024, Liu 2022).

2.9 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi leczenia raka płuca, opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2022 roku (PTOK 2022), terapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być planowana przez zespół specjalistów z różnych dziedzin, w skład którego wchodzi torakochirurdzy, radioterapeuci, onkolodzy kliniczni, pulmonolodzy, radiolodzy oraz patomorfologodzy. Leczenie powinno odbywać się w ośrodkach oferujących pełen zakres nowoczesnych metod diagnostycznych, chirurgicznych, radioterapii oraz terapii systemowej, a także posiadających odpowiednie doświadczenie w stosowaniu terapii skojarzonej. Ogólne zasady wyboru terapii, uzależnione od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego i funkcji narządów pacjenta, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2022 r. (PTOK 2022).



Stopień I-II oraz potencjalnie operacyjny stopień IIIA

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

W badaniach wykazano, że u chorych na NDRP w stopniu IB (guzy powyżej ≥ 4 cm) do IIIB korzystne jest zastosowanie terapii adjuwantowej po przeprowadzonej resekcji. Obecnie jako standard postępowania adjuwantowego uważa się chemioterapię opartą na związkach platyny, stosowaną w przypadku, gdy u pacjentów nie wykrywa się ekspresji PD-L1 lub mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* (lub gdy brak jest dostępu do leczenia celowanego) lub leczenie systemowe: alektynib (stosowany u pacjentów z rearanżacją genu *ALK*), atezolizumab i pembrolizumab (stosowane u chorych z ekspresją PD-L1), ozymertynib (stosowany u chorych z mutacją *EGFR*) (NCCN 7.2024). Należy przy tym zauważyć, że zastosowanie chemioterapii uzupełniającej wiąże się tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia pacjentów (różnica w przeżywalności w porównaniu z obserwacją wynosi około 5 punktów procentowych). Ryzyko wznowy choroby pozostaje wysokie (ryzyko wznowy lub śmierci w ciągu 5 lat wynosi od 45% dla choroby w stadium IB do 76% dla choroby w stadium III (Pignon 2008), a większość przypadków wznowy to przerzuty (Chouaid 2018, Consonni 2015, Martin 2002, Shimizu 2020, Sugimura 2007, Taylor 2012). Pięcioletnie przeżycie wynosi od 71% dla choroby w stadium IB do zaledwie 36% dla choroby w stadium IIIA (Goldstraw 2016). Chemioterapia uzupełniająca wiąże się również z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (Desage 2021).

U pacjentów z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, preferowaną metodą jest stereotaktyczna radioterapia. Metody ablacyjne, takie jak termoablacja lub krioablacja, mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii (PTOK 2022).

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

Nieoperacyjny stopień IIA oraz stopień IIIB

U pacjentów nieoperacyjnych w stopniu IIA oraz w stopniu IIIB leczeniem z wyboru jest radioterapia (RT) lub radioterapia skojarzona z chemioterapią (RCTH). Skojarzenie RT z CTH jest skuteczniejsze niż sama RT, a jednoczesna RCTH jest preferowana w porównaniu do sekwencyjnego stosowania obu metod, pomimo większego ryzyka powikłań, głównie ostrego zapalenia przełyku. Radiochemioterapię można

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

stosować jedynie u pacjentów w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCTH, można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CTH przed RT. W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów powyżej 70. roku życia, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współistniejących, można rozważyć zastosowanie sekwencyjnej CTH i RT. W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CTH należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT. Nie zaleca się natomiast stosowania CTH przed lub po równoczesnej RCTH, tj. jako leczenia indukującego lub konsolidującego. Immunoterapia durwalumabem jest skuteczną opcją w leczeniu konsolidującym. W radykalnej RT (samodzielnej lub w skojarzeniu z CTH) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem; zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT. W przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCTH, można zastosować paliatywną RT lub CTH (PTOK 2022).

Stopień IV

U chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IV leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważyć chemioterapię, leki ukierunkowane molekularnie, immunoterapię, immunochemioterapię, paliatywną RT lub leczenie objawowe (PTOK 2022).

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

W pierwszej linii leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego NDRP zaleca się paliatywną chemioterapię zawierającą cisplatynę w skojarzeniu z lekiem przeciwnowotworowym, takim jak etopozyd,

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Paliatywna CTH może być podjęta wyłącznie u pacjentów spełniających warunki: bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0 lub 1 w skali WHO); należytej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; nieobecności poważnych chorób współistniejących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST w wersji 1.1. Pozostali pacjenci mogą otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię, zależnie od indywidualnej sytuacji. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u pacjentów z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z rozprzestrzenianiem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u pacjentów z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w OUN (PTOK 2022).

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

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

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

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, po przeprowadzeniu szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK (PTOK 2022).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 03.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w języku angielskim i dotyczących leczenia adjuwantowego pacjentów stanowiących populację docelową tj. dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium, poddanych resekcji całkowitej z wysokim ryzykiem wznowy. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2022 (PTOK 2022);
 - *stanowisko ekspertów dotyczące leczenia adjuwantowego ozymertynibem* – 2023 (Langfort 2023);
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2024 (NCCN 7.2024);
 - *National Cancer Institute* (NCI) – 2024 (NCI 2024);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i *Cancer Care Ontario* (CCO) – 2023/2024 (ASCO 2024, ASCO 2023, ASCO 2022, ASCO 2022a, ASCO-CCO 2017);

- *European Society of Medical Oncology (ESMO) – 2017 (ESMO 2017), 2020 (eUpdate; ESMO 2020), 2021 (eUpdate; ESMO 2021).*

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu adjuwantowym można stosować terapie systemowe, celowane. Wśród terapii tych wymienia się:

- **alektynib** – eksperci amerykańskiego NCCN wskazują tą terapię jako preferowaną [stopień rekomendacji 1] u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu *ALK* (NCCN 7.2024). Należy przy tym wskazać, że w momencie tworzenia pozostałych odnalezionych dokumentów alektynib nie posiadał dopuszczenia do obrotu w leczeniu adjuwantowym NDRP (rejestracja przez FDA w dniu 18.04.2024 r.; *FDA Alecensa 2024*), co jest przyczyną jego nieuwzględnienia w nich.
- atezolizumab – wg amerykańskiego NCCN leczenie atezolizumabem w ramach postępowania adjuwantowego jest możliwe u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz ujemnymi wynikami dla delecji genu *EGFR* w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs (NCCN 7.2024). Podobnie, lek ten jest pozycjonowany w wytycznych amerykańsko-kanadyjskich ASCO/CCO, gdzie jest rekomendowany jako opcja leczenia chorych w stadium IIA, IIB i IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyłączeniem pacjentów z mutacjami genu *EGFR* (ASCO 2022) oraz zaleceniach NCI, gdzie zalecany u pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (NCI 2024);
- ozymertynib – jako terapia przeznaczona dla pacjentów w stadiach zaawansowania IIIa lub stadium IIIB (T3, N2) (NCCN 7.2024), w stadiach IB-IIIa (ESMO 2020, ESMO 2021, NCI 2024, Langfort 2023) lub IIA-IIIa (ASCO-CCO 2022), jeśli stwierdza się mutację genu *EGFR* – delecję w eksonie 19 lub substytucję L858R (ASCO-CCO 2022, ESMO 2021, NCCN 7.2024, NCI 2024, Langfort 2023);
- pembrolizumab – zalecany jest on u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ujemnym wynikiem dla delecji genu *EGFR* w eksonie 19, mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs, a także dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB-IIIa lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neoadjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią (NCCN 7.2024) lub dla pacjentów w stadium IIB-IIIa po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie (NCI 2024).

We wszystkich dokumentach wskazano na możliwość zastosowania chemioterapii adjuwantowej. Wytyczne jednoznacznie oceniają, że najlepiej poznane i przebadane są schematy oparte na pochodnych platyny, zwłaszcza schemat cisplatyna + winorelbina. Polskie wytyczne wskazują, że leczenie to jest dedykowane pacjentom w stopniach zaawansowania pII i pIII, ale jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych. Zaleca się 3-4 cykle tego schematu (*PTOK 2022*). Eksperti ESMO zalecają kwalifikowanie głównie pacjentów w stopniach IIB oraz III, można ją rozważyć także u pacjentów z cechą T2bN0 w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm (*ESMO 2021a*). Wytyczne ASCO-CCO wskazują, że chemioterapia adjuwantowa jest opcją terapeutyczną dla pacjentów w stadium IIA, IIB i IIIA (*ASCO-CCO 2022*). Podobnie wytyczne NCCN wskazują, że chemioterapia adjuwantowa może być stosowana u pacjentów w stadiach IIA-IIIa, przy czym w pierwszej kolejności u chorych w stadiach IB-IIIa, IIIB (T3, N2) należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* (*NCCN 7.2024*).

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

Należy jednak mieć na uwadze na ograniczoną możliwość bezpośredniego porównania zaleceń w odniesieniu do stopni zaawansowania nowotworu wynikające z zastosowania w odnalezionych dokumentów różnych wersji klasyfikacji TNM – wersji 7 (*ASCO/CCO 2022*) lub 8 (*ESMO 2020, ESMO 2021, PTOK 2022, NCCN 7.2024, NCI 2024*). W wytycznych ASCO/CCO zaznaczono, że wybór tej wersji klasyfikacji TNM został podyktowany jej stosowaniem w badaniach oceniających terapie będące przedmiotem wytycznych.

Tabela 22. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (PTOK 2022)	TNM v.8	<p><u>Radioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie jest uzasadniona u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji [III, B]; <p><u>Chemioterapia pooperacyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII [I, A]. Powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie). Można ją stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych;
	stanowisko ekspertów dotyczące leczenia adjuwantowego ozymertynibem, 2023 (Langfort 2023)	-	<p><u>Ozymertynib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym po radykalnej resekcji mięszu płuc (R0) jest uzasadnione u pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka lub raka z przewagą gruczolaka w stopniach IB, II i IIIA, z aktywującą mutacją w genie <i>EGFR</i> (tylko delecja w eksonie 19 lub substytucja w eksonie 21) niezależnie od ekspresji PD-L1. To wskazanie wymaga badania statusu genu <i>EGFR</i> u każdego pacjenta z pierwotnym gruczolakiem płuc lub NSCLC z przewagą komponentu gruczolakowego poddawanego całkowitej resekcji (ocena statusu PD-L1 powinna być drugim krokiem po wykluczeniu obecności mutacji w genie <i>EGFR</i>)
wytyczne krajowe, USA	National Comprehensive Cancer Network, 2024 (NCCN 7.2024)	TNM v.8	<p>W pierwszej kolejności u chorych w stadiach IB–IIIA, IIIB (T3, N2) należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i>.</p> <p><u>Obserwacja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; <p><u>Re-resekcja zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana]; w stadium IB (T2a, N0), u pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia [2A]; w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym (R1, R2) [preferowana] ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia [2A]; w stadium IIIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym (R1, R2) + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) [2A]; <p><u>Radioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadium IA (T1abc, N0), u pacjentów z dodatnim marginesem chirurgicznym (R1, R2) [2B];

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
			<ul style="list-style-type: none"> ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) - do rozważenia [2A]; ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) [2A]; ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R2) [2A]; <p><u>Chemioterapia zalecana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka¹ [2B]; ● w stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A]; ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) – sekwencyjna chemioterapia - do rozważenia [2A]; ● w stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z pozytywnym marginesem chirurgicznym (R1) – sekwencyjna lub równoległa chemioterapia [2A]; <p><u>Zalecane schematy chemioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● preferowane: rak niepłaskonabłonkowy – cisplatyna + pemetreksed; rak płaskonabłonkowy – cisplatyna + gemcytabina, cisplatyna + docetaksel; ● inne zalecane: cisplatyna + winorelbina, cisplatyna + etopozyd; ● użyteczne w określonych sytuacjach: karboplatyna AUC 6 + paklitaksel, karboplatyna AUC 5 + gemcytabina (rak płaskonabłonkowy), AUC 5 + pemetreksed (rak niepłaskonabłonkowy) <p><u>Adjuwantowe terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● alektynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> [1]; ● atezolizumab – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB-IIIa, stadium IIIB (T3, N2), lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz ujemnymi wynikami dla delecji genu <i>EGFR</i> w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A]; ● ozymertynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB-IIIa lub stadium IIIB (T3, N2) z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymywania chemioterapii opartej na platynie [2A];

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
			<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab - zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIA, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA i ujemnym wynikiem dla delecji genu <i>EGFR</i> w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21, lub rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A] oraz dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIA lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neo-adjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią. Korzyść dla pacjentów z PD-L1 <1% jest niejasna [1]
wytyczne krajowe, USA	National Cancer Institute 2024 (NCI 2024)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u chorych z nowotworem w stadium IB po całkowitej resekcji guza poza badaniami klinicznymi [A1]; pacjenci w stadium IIIA po całkowitej resekcji mogą odnieść korzyść z CTH opartej na cisplatynie [A1]; większość dowodów naukowych wskazuje, że pooperacyjna CTH oparta na cisplatynie zapewnia znaczną korzyść w zakresie przeżycia chorym w stadium II; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab – zalecany u pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ [B1]; ozymertynib – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R) i po całkowitej resekcji [A1]; pembrolizumab – zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie [B1];

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
wytyczne krajowe, USA/Kanada	American Society of Clinical Oncology, Ontario Health—Cancer Care Ontario 2023 (ASCO-CCO 2017, ASCO 2022, ASCO 2022a, ASCO 2023, ASCO 2024)	TNM v.7	<p><u>Radioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u pacjentów w stadium IA/B i IIA/B: [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – ryzyko przewyższa korzyści; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna]; niezalecana w rutynowym postępowaniu u chorych w stadium IIIA – zaleca się multimodalną oceną pooperacyjną, w tym konsultację z radiologiem w celu oceny korzyści i ryzyka u chorych z cechą N2 [rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – ryzyko przewyższa korzyści; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana] (ASCO-CCO 2017); <p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezalecana u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; zalecana u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> niezalecany u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]; zalecany u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z PD-L1 ≥1% po chemioterapii opartej na cisplatinie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu <i>EGFR</i> [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> zalecany u pacjentów w stadium IB (3<T≤4 cm, N0M0) i z mutacjami genu <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub L858R) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; zalecany u pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z mutacjami genu <i>EGFR</i>, niezależnie od statusu PD-L1 [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO 2022); zalecany u pacjentów w stadium zaawansowania III po resekcji z mutacjami genu <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub L858R) po leczeniu CTH opartą na pochodnych platyny [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO 2022a, ASCO 2023);

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Stosowana klasyfikacja TNM	Rekomendowane terapie w leczeniu adjuwantowym NDRP
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2017/2020/2021 (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021)	TNM v.8	<p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● zalecana u chorych po resekcji, w stadium IIB oraz III [I, A]; ● można rozważyć u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego >4 cm [II, B]; <p><u>Terapie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● atezolizumab: <ul style="list-style-type: none"> ○ w chwili tworzenia wytycznych lek ten nie był zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych; najnowsza ocena ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (ESMO 2022), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych; ● ozymertynib: <ul style="list-style-type: none"> ○ zalecany u pacjentów w stadium IB-IIIa z mutacją genu <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A];

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

2.9.2 Finansowanie leczenia

Leczenie celowane NDRP finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 17/06/2024), wcześniej publikowany pod nazwą „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca”. W jego ramach finansuje się afatynib, ozymertynib, atezolizumab, kryzotynib, alektynib, lorlatynib, entrektynib, pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny, nintedanib, sotorasib, durwalumab. Spośród wymienionych **w leczeniu uzupełniającym/adjuwantowym finansowaniem objęte są:**

- **atezolizumab w monoterapii** – u chorych z rozpoznaniem NDRP z określonym pooperacyjnie zaawansowaniem wg 8. wersji klasyfikacji TNM: IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Pacjenci kwalifikowani do leczenia atezolizumabem muszą być poddani radykalnej (cecha R0) resekcji płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia oraz przebyć chemioterapię uzupełniającą opartą na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia. Niemożliwe jest leczenie chorych po wcześniejszym leczeniu wstępnym (neoadjuwantowym);
- **ozymertynib w monoterapii** – u chorych z rozpoznaniem pooperacyjnym gruczolowego raka płuca lub NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka i zaawansowaniem patomorfologicznym w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku, z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. Pacjenci kwalifikowani do leczenia ozymertynibem muszą być uprzednio poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym odnoszące się do charakterystyk histologiczno-cytologicznych guzów oraz wykrycia/stwierdzenia braku aberracji genetycznych i/lub cech cytochemicznych. Pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.8, natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.7.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 23. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 18/04/2023).

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					Wykluczenie obecności przerzutów
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	
leczenie neoadjuwantowe/ wstępne							
inhibitory PD-1/PD-L1	niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doświadczonej resekcji) 	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia 	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy
leczenie adjuwantowe/ uzupełniające							
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy po radykalnej (cecha R0) resekcji płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia; przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego) 	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy
inhibitory EGFR	ozymertynib	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji aktywującej w 	<ul style="list-style-type: none"> zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 	<ul style="list-style-type: none"> uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależ- 	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
		płuca lub <ul style="list-style-type: none"> NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka 	genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.	roku;	nie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;		
I i kolejne linie leczenia							
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczolowy lub rak wielkomórkowy, lub 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> 		<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii 	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	alektynib	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkomórkowego, lub 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzoty-nibem chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji 		
	brygatynib						
	lorlatynib						
	entrektynib	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność rearanżacji w genie <i>ROS1</i> 		<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii 		
I linia leczenia							
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy i nie-płaskonabłonkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 \geq 50% wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia 	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu
	cemiplimab w monoterapii						
	pembrolizumab w monoterapii						

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie			
	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	<ul style="list-style-type: none"> rak niepłaskonabłonkowy 						mięscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy lub NOS 	<ul style="list-style-type: none"> ekspresja PD-L1 < 50% wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz reanżacji genów ALK i ROS1 					
	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i CTH (2 cykle) opartą o związki platyny	<ul style="list-style-type: none"> rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy 						
inhibitory EGFR	afatynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub rak niedrobnomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub rak niedrobnomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu 	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) 	
	ozymertynib							

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie			
II i kolejne linia								
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab niwolumab	<ul style="list-style-type: none"> rak niedrobnokomórkowy płuca (wszystkie typy) 	<ul style="list-style-type: none"> niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz reanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) 	0-1	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w środkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) 	
inhibitory EGFR	ozymertynib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkomórkowy, lub rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS) 	<ul style="list-style-type: none"> obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> 	niesprecyzowane	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu 	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) 	
inhibitory angiogenyzy	nintedanib	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołowy płuca 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz reanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub stopień IV (uogólnienie) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii lub chemioimmunoterapii 	0-2	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu 	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Leczenie raka płuca finansowane w ramach katalogu chemioterapii

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C 34) z poziomem odpłatności bezpłatnie, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

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

- e. z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych (w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonuje się, co 3 miesiące badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej),
- f. z nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz z nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia,
- g. z nieobecnością przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- h. z wykluczeniem jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

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

Pomimo postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wyniki terapii wciąż pozostają niezadowalające, a wskaźniki przeżycia są znacznie niższe niż w przypadku innych typów nowotworów. Dotyczy to zwłaszcza leczenia chorych na wczesnego NDRP, o wysokim ryzyku wznowy, w tym pacjentów z obecnością rearanżacji genu *ALK*.

Wczesne stadia NDRP, pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego, obciążone są niekorzystnym rokowaniem – odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25% (*AOTMiT Tecentriq 2022*). W rozpatrywanych w niniejszych analizach stadiach, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.7 jako II-IIIa tj. pacjenci o wysokim ryzyku wznowy przeżycie 5-letnie mieści się w zakresie 52-36% (*Goldstraw 2016*).

Tabela 24. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.7 (*Goldstraw 2016*).

Stadium zaawansowania wg TNM v.7	Odsetek przeżyć 2-letnich	Odsetek przeżyć 5-letnich
IA	93%	82%
IB	85%	66%
IIA	74%	52%
IIB	64%	47%
IIIA	55%	36%
IIIB	34%	19%
IV	17%	6%

Jedną z przyczyn może być obecność mikroprzerzutów w tej grupie pacjentów, co wskazuje na konieczność zastosowania leczenia adjuwantowego. Od wielu lat w leczeniu adjuwantowym pacjentów po operacji stosowana jest chemioterapia, jednak nie zmniejsza ona znacząco ryzyka progresji choroby (*Felip 2021*). W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniono, że u 33% chorych na NDRP w stadiach IB-IIIa, poddanych obserwacji przez medianę 26 miesięcy, doszło do wznowy choroby (*Chouaid 2018*).

Pewnym postępowaniem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego NDRP jest rejestracja i objęcie refundacją w warunkach polskich terapii ozymertynibem oraz atezolizumabem, jednak są one ograniczone odpowiednio do pacjentów z mutacjami genu *EGFR* lub z wykazaną ekspresją PD-L1 i po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

Widoczna jest więc szeroko niezaspokojona potrzeba kliniczna udostępnienia leczenia celowanego, ukierunkowanego na rearanżację genu *ALK*, o aktywności w obrębie OUN. Obecność tej zmiany molekularnej determinuje niekorzystny przebieg kliniczny, tacy pacjenci są zazwyczaj młodszy, niepalący, rozpoznawani w bardziej zaawansowanych stadiach, o zwiększonym ryzyku wznowy oraz przerzutowania. Szczególnie istotne jest ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN, które mogą dotyczyć 50-60% chorych (Wu 2024). Dodatkowo powszechnie stosowana w tej grupie chorych CTH adjuwantowa oparta na pochodnych platyny wykazuje umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia względem wyłącznej obserwacji tj. o 4-5% (Felip 2021).

3 Opis ocenianej interwencji – Alecensa (alektynib)

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (z ang. *Rearranged During Transfection*). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 (z ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) i PI3K/AKT (z ang. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wyływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać (*ChPL Alecensa 2024*).

Produkt leczniczy Alecensa stosowany w monoterapii został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej:

- w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem (*ChPL Alecensa 2024*).

W dniu 25 kwietnia 2024 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną opinię, zalecając zmianę warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Alecensa. CHMP i rozszerzenie zakresu wskazań rejestracyjnym o leczenie adjuwantowe ALK-dodatniego NDRP (*CHMP Alecensa 2024*). 6 czerwca 2024 r. Komisja Europejska podjęła decyzję w sprawie zmiany wydanego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Alecensa (*KE Alecensa 2024*). Zakres wskazania rejestracyjnego został poszerzony o leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy. W zatwierdzonej charakterystyce produktu leczniczego wskazano, że następujące kryteria włączenia określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy kwalifikują się do wskazania terapeutycznego i odzwierciedlają populację pacjentów z NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) - IIIA zgodnie z kryteriami klasyfikacji UICC/AJCC edycja 7: wielkość guza ≥ 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, z cechą N1 lub N2; lub guzy inwazyjne struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przętkowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie otrzewnowe, śródpiersie, serce, duże naczynia krwionośne, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy); lub guzy,

które obejmują oskrzela główne w odległości < 2 cm od ostrogi tchawicy ale bez jej zajęcia; lub nowotwory z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc; lub nowotwory z oddzielnym guzkiem lub guzkami w tym samym płacie lub innym płacie ipsilateralnym co nowotwór pierwotny (*ChPL Alecensa 2024*).

Wcześniej, w dniu 18.04.2024 r., amerykańska FDA podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla produkt leczniczego Alecensa stosowanego w monoterapii o adjuwantowe po resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (guzy ≥ 4 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych) wykrytym za pomocą testu zatwierzonego przez FDA (*FDA Alecensa 2024*).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 czerwca 2024 r. (*ChPL Alecensa 2024*).

Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – Alecensa (alektynib).

Charakterystyka produktu leczniczego – Alecensa (alektynib)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1169/001 EU/1/16/1169/002
Daty		Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 6 czerwca 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych
Kod ATC		L01ED03
Dostępne preparaty		Alecensa 150 mg kapsułki twarde, blister (PA/Alu/PVC/Alu), 224 kapsułki (4 x 56) Alecensa 150 mg kapsułki twarde, butelka HDPE, 240 kapsułek
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p style="text-align: center;"><u>Właściwości farmakodynamiczne</u></p> <p style="text-align: center;">Mechanizm działania</p> <p>Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (ang. <i>Rearranged During Transfection</i>). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 (ang. <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>) i PI3K/AKT (ang. <i>phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B</i>), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotyrib. W warunkach in vitro główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK.

Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alektynibu oraz jego głównego czynnego metabolitu (M4) zostały opisane u chorych na ALK-dodatniego NDRP oraz u osób zdrowych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia geometryczna (wartość procentowa współczynnika zmienności) wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla alektynibu wyniosły odpowiednio 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) i 7430 ng*godz./ml (45,7%). Średnia geometryczna wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla metabolitu M4 wyniosły odpowiednio 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) i 2810 ng*godz./ml (45,9%).

Wchłanianie

Po podaniu doustnym chorym na ALK-dodatniego NDRP w dawce 600 mg na dobę podczas posiłku alektynib ulegał wchłanianiu, osiągając wartość T_{max} po około 4–6 godzinach.

Stan stabilny alektynibu jest osiągany w ciągu 7 dni ciągłego podawania 600 mg dwa razy na dobę. Współczynnik kumulacji dla dawkowania 600 mg dwa razy na dobę wyniósł około 6-krotność. Populacyjna analiza farmakokinetyczna potwierdza proporcjonalność dawek alektynibu w zakresie 300–900 mg w przypadku podania w trakcie posiłku.

Bezwzględna dostępność biologiczna alektynibu w postaci kapsułek wyniosła 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%) podawanego w trakcie posiłku osobom zdrowym. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 600 mg w trakcie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku ekspozycja na alektynib i metabolit M4 wzrosła około 3-krotnie w porównaniu z podaniem na czczo (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Alektynib i jego główny metabolit M4 są w wysokim stopniu związane z białkami ludzkiego osocza (> 99%), niezależnie od stężenia substancji aktywnej. W warunkach in vitro, w stężeniach istotnych klinicznie, stosunek stężenia alektynibu i metabolitu M4 we krwi do stężenia w osoczu wyniósł odpowiednio 2,64 oraz 2,50.

Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) alektynibu po podaniu dożylnym wyniosła 475 L, co wskazuje na silną dystrybucję leku do tkanek. Na podstawie danych z badań in vitro wykazano, że alektynib nie jest substratem P-gp. Alektynib i metabolit M4 nie są substratami BCRP ani polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1/B3.

Metabolizm

W badaniach in vitro dotyczących metabolizmu wykazano, że enzym CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, odpowiadającym za metabolizm alektynibu oraz jego podstawowego metabolitu M4. Szacuje się, że odpowiada on za 40–50% metabolizmu alektynibu. Wyniki z badania równowagi masy u ludzi (ang. *mass balance study*) wykazały, że alektynib oraz metabolit M4 były głównymi krążącymi cząsteczkami w osoczu i stanowiły 76% całkowitej radioaktywności osocza.

Średnia geometryczna stosunku metabolitu do związku macierzystego w stanie stacjonarnym wynosi 0,399.

U zdrowych uczestników stwierdzono obecność metabolitu M1b, będącego metabolitem o mniejszym znaczeniu w warunkach in vitro oraz w osoczu człowieka. Powstawanie metabolitu M1b i jego pomniejszego izomeru M1a prawdopodobnie katalizowane jest przez połączenie izoenzymów CYP (w tym izoenzymów innych niż CYP3A) i enzymów dehydrogenazy aldehydowej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Badania in vitro wskazują, że ani alektynib ani jego główny czynny metabolit (M4) nie hamują aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ani CYP2D6 przy klinicznie istotnych stężeniach. Alektynib nie hamował aktywności OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2 przy klinicznie istotnych stężeniach in vitro.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki alektynibu znakowanego węglem ¹⁴C większość radioaktywności była wydalana z kałem (średni odzysk na poziomie 97,8%) z minimalnym wydalaniem z moczem (średni odzysk 0,46%). Z kałem wydalane było 84% i 5,8% dawki w postaci odpowiednio niezmienionego alektynibu lub metabolitu M4. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ustalono, że klirens pozorny (CL/F) alektynibu wynosił 81,9 L/godz. Średnia geometryczna szacunkowego okresu połowicznej eliminacji alektynibu wyniosła 32,5 godziny. Odpowiednie wartości dla metabolitu M4 wyniosły 217 L/godz. oraz 30,7 godziny.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Z moczem w postaci niezmienionej wydalane są znikome ilości alektynibu oraz czynnego metabolitu M4 (< 0,2% dawki). W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną ustalono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki alektynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ eliminacja alektynibu zachodzi w głównej mierze w drodze metabolizmu wątrobowego, zaburzenie czynności wątroby może prowadzić do wzrostu stężenia alektynibu i (lub) jego głównego metabolitu M4 w osoczu. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg alektynibu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), C_{max} alektynibu nie zmieniło się a AUC_{inf} zwiększyło się 2,2 razy w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Stężenie C_{max} i AUC_{inf} metabolitu M4 zmniejszyły się o odpowiednio 39% i 34%, a łączna ekspozycja na alektynib oraz M4 (AUC_{inf}) zwiększała się 1,8 razy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. W zaburzeniu czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby.

W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby włączono również grupę z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) i w tej grupie obserwowano nieznacznie większą ekspozycję na alektynib w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Osoby z grupy Child-Pugh B nie wykazywały jednak nieprawidłowego stężenia bilirubiny, albuminy lub czasu protrombinowego, co wskazuje, że mogą nie być w pełni reprezentatywne dla osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby o obniżonej zdolności metabolicznej.

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

Wiek, masa ciała, rasa lub płeć nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na alektynib i M4. Zakres masy ciała pacjentów włączonych do badań klinicznych wynosił 36,9-123 kg. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów ze skrajnie dużą masą ciała (>130 kg) (patrz punkt 4.2 ChPL).

- **Leczenie adjuwantowe po resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)**

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy (kryteria włączenia, patrz punkt 5.1 ChPL:

Wskazanie

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Dawkowanie i sposób podawania

Poniższe kryteria włączenia określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy kwalifikują się do wskazania terapeutycznego i odzwierciedlają populację pacjentów z NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) - IIIA zgodnie z kryteriami klasyfikacji UICC/AJCC edycja 7: Wielkość guza ≥ 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, z cechą N1 lub N2; lub guzy inwazyjne struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przełykowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie otrzewnowe, śródpiersie, serce, duże naczynia krwionośne, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy); lub guzy, które obejmują oskrzela główne w odległości < 2 cm od ostrogi tchawicy ale bez jej zajęcia; lub nowotwory z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc; lub nowotwory z oddzielnym guzkiem lub guzkami w tym samym płacie lub innym płacie ipsilateralnym co nowotwór pierwotny.

- Leczenie zaawansowanego NDRP

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP.

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Alecensa wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg).

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 900 mg).

Czas trwania leczenia

Leczenie adjuwantowe po resekcji NDRP

Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno być prowadzone do czasu nawrotu choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przez 2 lata.

Leczenie zaawansowanego NDRP

Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Opóźnienie przyjęcia lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia planowej dawki produktu leczniczego Alecensa pacjent może ją przyjąć, o ile do momentu przyjęcia kolejnej dawki pozostało więcej niż 6 godzin. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie, aby uzupełnić pominiętą dawkę. W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki produktu leczniczego Alecensa pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawki

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wymagać obniżenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia produktem Alecensa. Dawkę produktu leczniczego Alecensa przyjmowanego dwa razy na dobę należy obniżać stopniowo po 150 mg w zależności od tolerancji leczenia. Leczenie produktem Alecensa powinno zostać trwale zakończone, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki przedstawiono w tabelach poniżej.

Schemat redukcji dawki:

Schemat redukcji dawki	Wielkość dawki
Dawka	600 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	450 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku określonych działań niepożądanych leku (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL):

Stopień wg CTCAE	Leczenie produktem Alecensa
ILD/zapalenie płuc o dowolnym stopniu ciężkości	Natychmiast przerwać i trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn ILD/zapalenia płuc.
Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT ≥ 3 . stopnia (>5-krotne GGN) ze stężeniem bilirubiny całkowitej ≤ 2 -krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego do stopnia ≤ 1 . (<3-krotne GGN), a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz tabela powyżej).
Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT ≥ 2 . stopnia (>3-krotne GGN) ze stężeniem bilirubiny całkowitej >2-krotnie od GGN z niewystępującą cholestazą i hemolizą	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Alecensa.

	Bradykardia ^a stopnia 2. lub 3. (objawowa, może być ciężka i istotna medycznie, wskazana interwencja medyczna)	<p>Tymczasowo wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min. Ocenić równocześnie przyjmowane produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.</p> <p>Jeśli zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem dotychczasowej dawki do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min.</p> <p>Jeśli nie zostanie zidentyfikowany równocześnie podawany produkt leczniczy wywołujący bradykardię, jego stosowanie nie zostanie przerwane lub jego dawka nie zostanie dostosowana, należy wznowić leczenie z użyciem zmniejszonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min.</p>
	Bradykardia ^a stopnia 4. (powikłania zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	<p>Trwale zakończyć leczenie, jeśli nie zidentyfikowano równocześnie przyjmowanego produktu leczniczego odpowiedzialnego za wystąpienie działania niepożądanego.</p> <p>W przypadku zidentyfikowania równocześnie podawanego produktu leczniczego wywołującego bradykardię, którego stosowanie zostanie przerwane lub dawka zostanie dostosowana, wznowić leczenie z użyciem obniżonej dawki (patrz tabela 1) do czasu powrotu nasilenia bradykardii do stopnia ≤ 1. (bezobjawowa) lub uzyskania częstości akcji serca ≥ 60/min i prowadzić częste monitorowanie zależnie od wskazań klinicznych.</p> <p>W przypadku nawrotu objawów trwale zakończyć leczenie.</p>
	Zwiększenie aktywności CK >5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK <2,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą dawkę.
	Zwiększenie aktywności CK >10-krotności GGN lub drugi przypadek podwyższenia aktywności CK >5-krotności GGN	Tymczasowo wstrzymać leczenie do momentu uzyskania wartości wyjściowych lub CK < ,5-krotności GGN, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz tabela powyżej).
	Niedokrwistość hemolityczna ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl (stopnia ≥ 2 .)	Tymczasowo wstrzymać leczenie do ustąpienia objawów, a następnie wznowić leczenie stosując zmniejszoną dawkę (patrz tabela powyżej).
<p>^a – częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę; AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; CK – kinaza fosfokreatynowa; CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ILD – śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>); GGN – górna granica normy</p>		

<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><i>Zaburzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnym (A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową wynosi 900 mg) (patrz punkt 5.2 ChPL). U wszystkich pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się odpowiednie monitorowanie (np. parametrów czynności wątroby), patrz punkt 4.4 ChPL.</p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Alecensa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Jednakże, jako że eliminacja alektynibu przez nerki jest znikoma, nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i></p> <p>Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Alecensa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wskazują, aby wymagane było dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów w wieku powyżej 80 lat.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alecensa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><i>Skrajnie duża masa ciała (>130 kg)</i></p> <p>Chociaż symulacje dotyczące farmakokinetyki produktu leczniczego Alecensa nie wskazują na małą ekspozycję na lek u pacjentów ze skrajnie dużą masą ciała (tj. >130 kg), alektynib ulega intensywnej dystrybucji, a w badaniach klinicznych z alektynibem uczestniczyli pacjenci z masą ciała mieszczącą się w przedziale od 36,9 do 123 kg. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z masą ciała powyżej 130 kg.</p>
	<p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Alecensa jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki twarde należy połykać w całości. Nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać ich zawartości. Kapsułki muszą być przyjmowane podczas posiłku (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p>Nadwrażliwość na alektynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
	<p>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc</p> <p>W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Alecensa należy natychmiast wstrzymać u pacjentów z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc oraz przerwać na stałe, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc (patrz punkt 4.2 ChPL).</p>
	<p>Hepatotoksyczność</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W trakcie rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, u pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczające 5-krotność GGN (górną granicę normy), a także zwiększenie stężenia bilirubiny do poziomu przekraczającego ponad 3-krotnie GGN (patrz punkt 4.8). Większość tych zdarzeń miała miejsce w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących produktu Alecensa zgłoszono, że u trzech pacjentów, u których miało miejsce zwiększenie aktywności AspAT/AlAT 3.-4. stopnia, wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające lub równe 3-krotności GGN i stężenie bilirubiny całkowitej większe lub równe 2- krotności GGN, przy prawidłowym poziomie fosfatazy zasadowej, wystąpiło u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Alecensa w ramach badań klinicznych.

Czynność wątroby należy monitorować, oznaczając między innymi aktywność AlAT i AspAT, a także stężenie bilirubiny całkowitej, w punkcie początkowym, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie, monitorowanie czynności wątroby powinno odbywać się okresowo, jako że zdarzenia mogą występować nawet po ponad 3 miesiącach. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. W zależności od stopnia nasilenia niepożądanego działania leku, leczenie produktem Alecensa należy wstrzymać, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać zgodnie z opisem zamieszczonym w tabeli 2 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8 ChPL).

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK 3. stopnia wynosiła 14 dni w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984).

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. Poziom CK powinien być mierzony co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów zgłaszających objawy. W zależności od stopnia podwyższenia aktywności CK, należy wstrzymać leczenie produktem Alecensa, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą lub zmniejszoną dawkę (patrz punkt 4.2 ChPL).

Bradykardia

Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa może wystąpić objawowa bradykardia (patrz punkt 4.8 ChPL). Częstość akcji serca i ciśnienie krwi należy monitorować w oparciu o wskazania kliniczne. W przypadku wystąpienia bezobjawowej bradykardii nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 ChPL). Jeśli u pacjenta wystąpi objawowa bradykardia lub zdarzenia zagrażające życiu, należy ocenić stosowane równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym, a leczenie produktem Alecensa powinno zostać dostosowane zgodnie z opisem w tabeli 2 (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL „Substraty glikoproteiny P oraz białka BCRP”).

Niedokrwistość hemolityczna

Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli stężenie hemoglobiny wyniesie poniżej 10 g/dl i podejrzewa się występowanie niedokrwistości hemolitycznej, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alecensa i wykonać odpowiednie badania laboratoryjne. Jeśli potwierdzi się występowanie niedokrwistości hemolitycznej, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce po ustąpieniu objawów opisanych w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Perforacja przewodu pokarmowego

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (np. z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, przerzutami do przewodu pokarmowego, jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego stwarzającego rozpoznane ryzyko perforacji przewodu pokarmowego) leczonych alektynibem. Należy rozważyć zakończenie podawania produktu leczniczego Alecensa pacjentom, u których wystąpi perforacja przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach perforacji przewodu pokarmowego i doradzić szybką konsultację z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.</p>
	<p>Nadwrażliwość na światło</p>
	<p>Podczas podawania produktu leczniczego Alecensa obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło słoneczne (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy poinformować o konieczności unikania długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne w okresie stosowania produktu leczniczego Alecensa, a także przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni również stosować krem przeciwsłoneczny z filtrem o szerokim spektrum ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym A (UVA)/B (UVB), a także balsam do ust (ang. <i>sun protection factor</i>, SPF \geq 50) w celu zapobieżenia potencjalnemu wystąpieniu oparzeń słonecznych.</p>
	<p>Kobiety w wieku rozrodczym</p>
	<p>Produkt leczniczy Alecensa może powodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Pacjentki, które są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa (patrz punkty 4.5, 4.6 i 5.3 ChPL).</p>
	<p>Nietolerancja laktozy</p>
<p>Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.</p>	
<p>Zawartość sodu</p>	
<p>Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na dawkę dobową (1200 mg), co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p>	
<p>Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p>	
<p>Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa.</p>	

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy *Alecensa* jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 MZ 17/06/2024).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 26. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	1190.0, Alectinib	21135,76	22826,62	24196,22	24196,22	B.6.	bezpłatny	0

B.6. – „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

4 Wybór populacji docelowej

Alecensa w monoterapii jest wskazana w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy. W zatwierdzonej charakterystyce produktu leczniczego wskazano, że następujące kryteria włączenia określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy kwalifikują się do wskazania terapeutycznego i odzwierciedlają populację pacjentów z NDRP w stadium IB (guzy ≥ 4 cm) - IIIA zgodnie z kryteriami klasyfikacji UICC/AJCC edycja 7: wielkość guza ≥ 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości, z cechą N1 lub N2; lub guzy inwazyjne struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przełykowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie otrzewnowe, śródpiersie, serce, duże naczynia krwionośne, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy); lub guzy, które obejmują oskrzela główne w odległości < 2 cm od ostrogi tchawicy ale bez jej zajęcia; lub nowotwory z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc; lub nowotwory z oddzielnym guzkiem lub guzkami w tym samym płacie lub innym płacie ipsilateralnym co nowotwór pierwotny. Zaznaczono, że w badaniu nie uczestniczyli pacjenci z cechą N2 z guzami zajmującymi również śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, ostrogę tchawicy lub z oddzielnym guzkiem lub guzkami nowotworowymi w innym płacie ipsilateralnym (*ChPL Alecensa 2024*).

FDA zarejestrowała alektynib w leczeniu adjuwantowym w następującym wskazaniu: u dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji guza, z ALK-dodatnim (ocena za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA) NDRP (guz ≥ 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych) (FDA Alecensa 2024). We wskazaniu rejestracyjnym określono zatem tylko kryteria dużego ryzyka nawrotu (guz ≥ 4 cm lub zajęcie węzłów chłonnych), związanego z koniecznością zastosowania systemowego leczenia uzupełniającego, natomiast kryterium całkowitej resekcji guza automatycznie wyklucza pacjentów z guzami od nieoperacyjnego stadium IIIB wg TNM v.7. Podobnie do badania *ALINA* włączano pacjentów z NDRP w stadium od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA.

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie alektynibem w monoterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie *ALK*. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie pooperacyjne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;

- 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
- 4) obecność rearanżacji w genie *ALK* na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

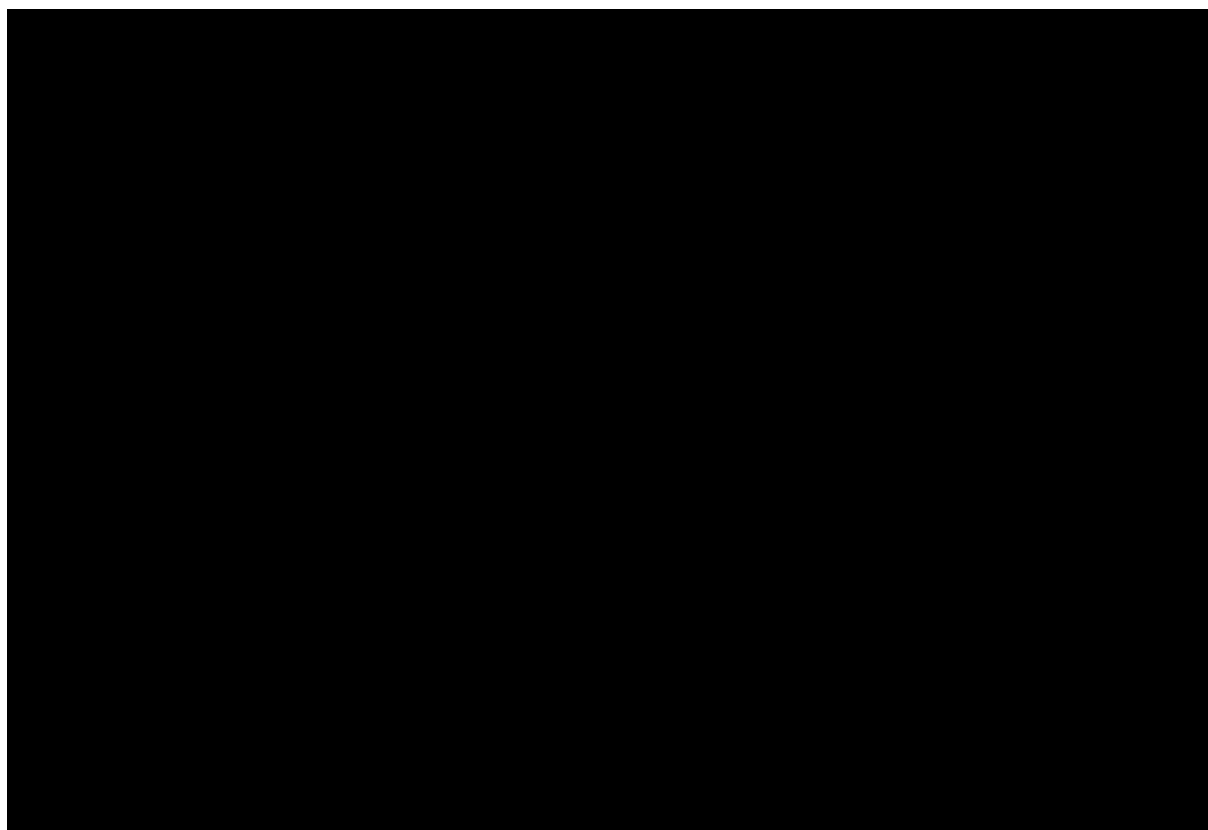
Wnioskowana populacja docelowa dla alektynibu jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego, a proponowane kryteria włączenia stanowią wyłącznie uszczegółowienie, pozwalające na objęcie leczeniem pacjentów, dla których w badaniu badania *ALINA* wykazano korzyść kliniczną z takiego postępowania.

5 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej dla leku Alecensa, uwzględniającą wnioskowane wskazanie, tj. chorych z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po całkowitej resekcji, u których występuje duże ryzyko wznowy oparto częściowo o wyniki badania przeprowadzonego przez firmę Open Pharma House (OPH), wykorzystane uprzednio we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leku Tecentriq, stosowanego w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka płuca (Zlecenie MZ 4/2023).

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

Wykres 13. Oszacowanie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pełną resekcję i leczenie adjuwantowe chemioterapią wg badania ankietowego OPH (wykonane dla leku Tecentriq).



Badanie przeprowadzono z użyciem ankiety internetowej i objęło 30 lekarzy onkologów łącznie leczących 205 pacjentów z NDRP, prowadzących chemioterapię uzupełniająco po zabiegu chirurgicznym u pacjentów z niezaawansowanym NDRP oraz inicjujących taką terapię u przynajmniej 12 pacjentów

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

rocznie. Drugim źródłem danych były dzienniczki retroperspektywne wypełniane przez wyżej wymienionych lekarzy, dla pacjentów z niezaawansowanym NDRP w stadium II-IIIa, leczonych chirurgicznie z założeniem radykalnym, u których stosowano chemioterapię uzupełniającą.

[Redacted text block]

W pierwszej kolejności [Redacted] aktualnie dostępnych danych o populacji pacjentów z rakiem płuca (ICD-10: C34). W tym celu wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, w którym ujęto informacje z okresu 1999-2021 o liczbie nowych zachorowań na raka płuca (*KRN 2024*) oraz rejestru Globocan prezentującego prognozowaną liczbę zachorowań na raka płuca w okresach pięcioletnich (*Globocan 2020*). Na podstawie dostępnych wartości przeprowadzono ekstrapolację liczby pacjentów na kolejne lata horyzontu czasowego. Szczegółowe zestawienie wyjściowej liczby pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
KRN	22 294	22 362	22 430	22 498	22 566	22 634	22 702
Globocan	31 371	31 792	32 197	32 589	32 967	33 333	33 688

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Średnia (KRN+Globocan)	26 832	27 077	27 314	27 543	27 766	27 983	28 195

Dane uzyskane przez ekstrapolację wartości z rejestru KRN oraz z rejestru Globocan jednoznacznie wskazują na trend wzrostu rozpoznania raka płuca w Polsce. Pomiędzy prezentowanymi trendami zachodzą znaczące rozbieżności między liczbą zachorowań w kolejnych latach. W związku z powyższym najbardziej wiarygodne jest podejście wykorzystujące zarówno dane KRN jak i Globocan. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w 2025 r. wynosi 27 077, natomiast w 2026 r. – 27 314 pacjentów.

Zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji chorych do programu lekowego do leczenia adjuwantowego alektynibem włączani będą pacjenci z pooperacyjnym rakiem płuca w stadium IB-III A wg 7. edycji klasyfikacji TNM. Analizując zmiany klasyfikacji względem wersji 8. stwierdzono, że wg klasyfikacji TNM v.8 kryteria włączenia spełniają pacjenci w podgrupie IB w stadium T2aN0, w stadium II i III A oraz podgrupa IIIB w stadium T2-T3 N2. Oszacowanie OPH nie zawiera danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów otrzymującego leczenie adjuwantowe w stadium IB i IIIB. W związku z powyższym wykorzystano dane z badania ALINA o liczbie pacjentów włączonych do badania w podziale na stadium zaawansowania choroby wg TNM v.7 i TNM v.8. Podział pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

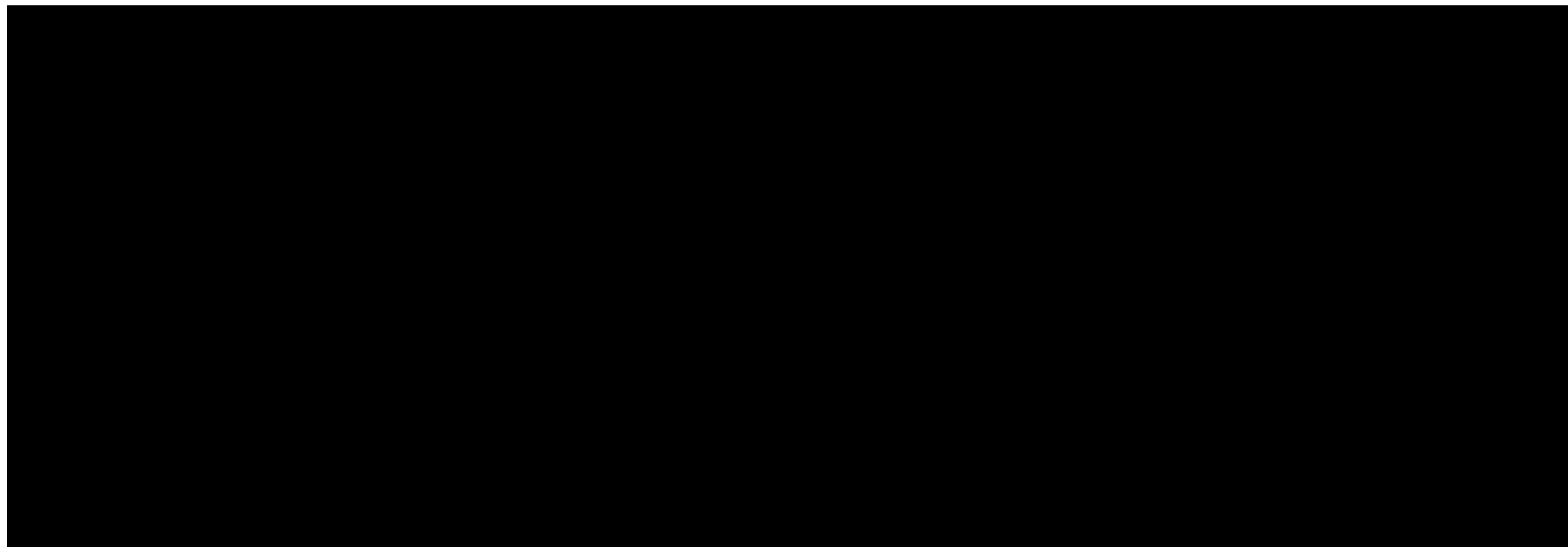
Tabela 28. Liczba pacjentów w badaniu ALINA w podziale na klasyfikację TNM v.7 i TNM v.8.

Stadium	TNM v.7	Stadium	TNM v.8
IB	26	IB	11
IIA	80	II	99
IIB	10	IIIA	134
IIIA	141	IIIB	13
łącznie	257	łącznie	257



Wyniki oszacowania przedstawiono na poniższym diagramie.

Wykres 14.



W 2025 r. szacowana liczba pacjentów spełniających kryteria proponowanego programu lekowego dotyczące stadium zaawansowania choroby, u których zostanie zastosowane leczenie adjuwantowe wynosi [REDACTED], natomiast w 2026 r. – [REDACTED].

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których występuje duże ryzyko wznowy

Następnie obliczono liczbę pacjentów, u których potwierdzono wystąpienie rearanżacji w genie *ALK*. W oszacowaniu podstawowym wykorzystano dane z publikacji *Grenda 2018*, w którym przedstawiono problemy związane z diagnostyką mutacji w genie *ALK* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Do badania włączono 1 976 pacjentów z NDRP wcześniej testowanych metodą PCR na obecność mutacji w genie *EGFR*, spośród których u 1 100 nie potwierdzono mutacji w genie *EGFR* i poddano ich testowaniu w kierunku mutacji w genie *ALK*. Testowanie przeprowadzono metodą FISH oraz IHC. W metodzie FISH odsetek pacjentów z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* określono na 4,5%. W oszacowaniu założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji leku Alecensa w terapii uzupełniającej wczesnego NDRP testowanie genetyczne w celu wykrycia rearanżacji genu *ALK* będzie wykonywane u wszystkich pacjentów.

Zgodnie z projektem programu lekowego do leczenia uzupełniającego kwalifikowani będą pacjenci ze stwierdzoną sprawnością w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. Na podstawie rozkładu wieku pacjentów z badania *ALINA* oraz odsetków pacjentów stanie ECOG 0-1 w zależności od wieku oszacowano, że niniejsze kryterium spełnione jest u [REDACTED] pacjentów.

W oszacowaniu dodatkowo uwzględniono pacjentów z postacią płaskonabłonkową niedrobnokomórkowego raka płuca, co jest spójne z kryteriami kwalifikacji do leczenia adjuwantowego NDRP alektynibem przedstawionymi w projekcie programu lekowego. W badaniu *ALINA* u 9 pacjentów stwierdzono postać płaskonabłonkową, pozostali 248 pacjenci mieli postać niepłaskonabłonkową, co odpowiada 3,5% pacjentów z pNDRP. Powyższy odsetek wykorzystano do obliczenia liczby pacjentów z pNDRP. Szczegółowe oszacowanie populacji w latach 2025-2026 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Oszacowanie liczby pacjentów otrzymujących uzupełniającą chemioterapię – na podst. *OPH 2022*.

Parametr	2025	2026	Źródło/założenie
Pacjenci z rakiem płuca C34	27 077	27 314	<i>KRN 2024, Globocan</i>
Pacjenci z NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>OPH 2022</i>
Pacjenci w stadium IB NDRP (wg TNM v.8)			
Stadium I NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>OPH 2022</i>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	2025	2026	Źródło/założenie
Leczenie adjuwantowe NDRP w stadium IB [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022, założenie własne
Pacjenci w stadium II NDRP (wg TNM v.8)			
Stadium II NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie chirurgiczne [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Całkowita resekcja R0 [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie adjuwantowe [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Pacjenci w stadium IIIA NDRP (wg TNM v.8)			
Stadium III NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Stadium IIIA NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie radykalne [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie chirurgiczne [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Całkowita resekcja [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie adjuwantowe [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Pacjenci w stadium IIIB NDRP (wg TNM v.8)			
Stadium III NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Stadium IIIB NDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Leczenie adjuwantowe NDRP w stadium IIIB [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022, założenie własne
Pacjenci z cechą R0, u których zastosowano leczenie adjuwantowe	[REDACTED]	[REDACTED]	Pacjenci otrzymujący leczenie adjuwantowe w stadiach IB-III B
Pacjenci z npNDRP [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022
Pacjenci testowani z powodu ALK+ (100%)	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
Pacjenci z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK (4,5%)	50	51	Grenda 2018
ECOG 0-1 [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	OPH 2022, ALINA
Pacjenci z pNDRP (3,5%)	[REDACTED]	[REDACTED]	ALINA
łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]	

łącznie liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii uzupełniającej z wykorzystaniem alektynibu oszacowano na [REDACTED] w 2025 r. oraz [REDACTED] w 2026 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Alecensa nie podlegał ocenie przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia wznowy, u których wykryto rearanżację genu *ALK* przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania alektynibu w tym wskazaniu odnaleziono na stronach: CADTH (*CADTH 2024*), NICE (*NICE 2024*) i NCPE (*NCPE 2024*), jednak żadna z tych ocen nie została jeszcze zakończona. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 03.07.2024 r.

Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym NDRP.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	–	ocena w toku	Wskazanie: do leczenia adjuwantowego ALK-dodatniego NDRP, w ramach wskazania rejestracyjnego. Spodziewana data wydania rekomendacji: 11 grudnia 2024 r. (<i>NICE 2024</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	–	ocena w toku	Wskazanie proponowane przez Wnioskodawcę: do leczenia adjuwantowego ALK-dodatniego NDRP, w ramach wskazania rejestracyjnego. Spodziewana data wydania rekomendacji: po 18 października 2024 r. (<i>CADTH 2024</i>).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	–	ocena w toku	Wskazanie: leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji dla dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) zalekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej (<i>full HTA</i>). Spodziewana data zakończenia oceny: nieznaną (<i>NCPE 2024</i>).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);</i>	–	–	–
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–

7 Wybór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie adjuwantowe alektynibem w monoterapii u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o zaawansowaniu pooperacyjnym wg 7. wersji klasyfikacji TNM od stadium IB (guz ≥ 4 cm) do stadium IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), po radykalnej resekcji guza, z potwierdzoną obecnością rearanżacji w genie *ALK*, w stanie sprawności ECOG 0-1.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w rozważanej populacji chorych w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* (NCCN 7.2024), celem wyboru ścieżki leczenia adjuwantowego. W przypadku stwierdzenia opisanych zmian/cech molekularnych zaleca się wybór leczenia celowanego, natomiast przy braku wykazanej ich obecności lub gdy diagnostyka molekularna nie jest prowadzona może być zastosowana chemioterapia adjuwantowa lub rzadziej, u ściśle wyselekcjonowanej grupy niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią i leczenia celowanego pacjentów radioterapia adjuwantowa.

Rozważana populacja docelowa dla leczenia adjuwantowego alektynibem dotyczy grupy pacjentów, u których wymagane jest zastosowanie leczenia systemowego po radykalnym zabiegu operacyjnym (obecnie chemioterapii), i u których stwierdza się rearanżację w genie *ALK*, a więc jedną z wskazywanych w wytycznych cech molekularnych o istotnym znaczeniu dla wyboru ścieżki leczenia. Tym samym objęcie refundacją leku alektynib nie zmieni ścieżek leczenia adjuwantowego pacjentów, tzn. nie będzie miała wpływu na wybór pomiędzy leczeniem systemowym a radioterapią. W przypadku współwystępujących wskazań do pooperacyjnej radioterapii można ją rozpocząć równocześnie z leczeniem systemowym (PTOK 2022). W wytycznych NCCN radioterapia może być ona rozważona u niektórych chorych w stadiach IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2), u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) [2A] (NCCN 7.2024). Przeczą temu wytyczne PTOK, w których stwierdzono, że pooperacyjna

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona [I, A] z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji [III, B] (*PTOK 2022*). Podobnie, wytyczne ASCO odnosząc się do możliwości zastosowania RTH pooperacyjnej wskazują, że leczenie to nie jest rekomendowane u chorych w stadium IA/B i IIA/B, a dla chorych w stadium IIIA N2 wskazują, że nie należy jej oferować jako postępowania rutynowego, a jedynie u wąskiej grupy chorych po konsultacji w zespole wielospecjalistycznym (*ASCO-CCO 2017*). Rozważana populacja docelowa obejmuje chorych wymagających systemowego leczenia uzupełniającego (obecnie chemioterapii), a po rozpoczęciu refundacji alektynibu i po potwierdzeniu rearanżacji ALK – alternatywnie tego leczenia ukierunkowanego molekularnie. Z uwagi na powyższe RTH pooperacyjna nie stanowi komparatora dla alektynibu w monoterapii stosowanego w rozważanej populacji.

W warunkach polskich w leczeniu uzupełniającym/adjuwantowym finansowaniem objęte są zarówno terapie celowane jak i chemioterapia. Należy jednak zaznaczyć, że kryteria objęcia refundacją dla finansowanych ze środków publicznych atezolizumabu i ozymertynibu wskazują, że terapie te nie mogą być zastosowane u pacjentów z rozważanej populacji docelowej dla alektynibu tj. chorych z rearanżacją genu *ALK*. Atezolizumab w monoterapii stosowany może być wyłącznie u chorych z rozpoznaniem NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, po wykluczeniu rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* i mutacji w genie *EGFR*. Z kolei ozymertynib w monoterapii może być stosowany jedynie u chorych z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. Tak sformułowane kryteria refundacyjne, zgodne z zakresem rekomendacji klinicznych dla tych leków, wskazują, że **ani atezolizumab ani ozymertynib nie są właściwymi komparatorami dla leczenia alektynibem, jako iż leki te są finansowane i zalecane w odmiennych pod względem cech molekularnych populacjach.**

Za standard postępowania w ramach CTH uzupełniającej uznawane są schematy oparte na pochodnych platyny, czyli opcje terapeutyczne najlepiej poznane i przebadane (w *PTOK 2022* wskazano cisplatynę z winorelbina). W związku z tym **chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetrekse dem) stanowi właściwy komparator dla alektynibu w monoterapii w rozważanej populacji.**

Tabela 31. Systemowe leczenie uzupełniające - wybór komparatorów.

Terapia	Populacja, dla której terapia jest wskazana wg wytycznych klinicznych	Populacja, w której terapia jest finansowana	Komparator?
CTH oparta na związkach platyny	chorzy z brakiem określonych cech molekularnych lub gdy ich ocena nie jest wykonana	bez ograniczeń	TAK

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Terapia	Populacja, dla której terapia jest wskazana wg wytycznych klinicznych	Populacja, w której terapia jest finansowana	Komparator?
atezolizumab	wyłącznie chorzy z PD-L1 $\geq 1\%$ (ASCO 2022, NCI 2024, NCCN 7.2024), po wykluczeniu rearanżacji genów ALK (NCCN 7.2024) i mutacji w genie EGFR (ASCO 2022)	wyłącznie chorzy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, po wykluczeniu rearanżacji genów ALK i ROS1 i mutacji w genie EGFR	NIE
ozymertynib	wyłącznie chorzy z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją L858R (ASCO-CCO 2022, ESMO 2021, NCCN 7.2024, NCI 2024)	wyłącznie chorzy z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21	NIE

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

8 Dobór punktów końcowych

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

Rak płuca jest chorobą o dynamicznym przebiegu, która skraca życie pacjentów i obniża jego jakość. Z tego powodu przy określaniu punktów końcowych należy uwzględnić przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*). Jednakże, pełna ocena OS nie zawsze jest możliwa lub bywa utrudniona z powodu długiego oczekiwanego przeżycia pacjentów we wcześniejszych stadiach choroby, co wymaga wieloletniego okresu obserwacji. W przypadku leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji, jak pokazują badania rejestracyjne dla refundowanych w polskich warunkach np. ozymertynibu lub atezolizumabu, końcowa ocena przeżycia całkowitego jest możliwa najwcześniej po 5 latach obserwacji lub nawet w dłuższym horyzoncie. W przypadku badania ALINA dla alektynibu w leczeniu adjuwantowym w okresie obserwacji 27,8 miesiąca odnotowano jedynie 6 przypadków zgonów w obu grupach (2,3%).

W wytycznych EMA (EMA 2023) jako akceptowalne punkty końcowe w ocenie nowych leków onkologicznych, poza OS, wskazano odsetek wyleczeń (*cure rate*) oraz przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*). Ze względu na większą liczbę zdarzeń w krótszym czasie obserwacji, wyniki tych punktów końcowych można ocenić szybciej niż OS, a dodatkowo nie są one zakłócane przez kolejne linie leczenia (FDA 2018).

W przypadku leczenia adjuwantowego, które rozpoczyna się po radykalnym leczeniu chirurgicznym kluczowe znaczenie ma ocena parametrów związanych z przeżyciem wolnym od choroby (DFS). Jak podkreślono w wytycznych EMA, wydłużenie DFS, niezależnie od związku z OS, jest korzystne dla pacjenta (EMA 2023).

Z uwagi na oczekiwane długie przeżycie całkowite w populacji docelowej oraz główny cel leczenia adjuwantowego, jakim jest zapobieganie nawrotom i rozwojowi choroby przerzutowej, głównym punktem końcowym w analizie klinicznej jest ocena DFS. DFS jest punktem końcowym o ustalonym znaczeniu w ocenie skuteczności w badaniach nad terapią adjuwantową u chorych na NDRP, u których w większości przypadków nawrót po operacji jest nieuleczalny, z przerzutami i złym rokowaniem. Chorzy na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK* mają szczególnie zwiększone ryzyko przerzutów do mózgu (Wu 2024),

dlatego w ocenie należy wziąć pod uwagę również przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, z ang. *Central Nervous System Disease-Free Survival*).

Należy także ocenić OS, jednakże jak wspomniano ostateczna ocena tego punktu końcowego może nie być dostępna z uwagi na wspomniane aspekty oceny terapii we wczesnym raku płuca (nie jest to konieczne do rejestracji i podlega dalszemu monitorowaniu w toku oceny porejestracyjnej; EMA 2023, EMA 2013).

Inny istotny punkt końcowy, wymagany zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2023, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016) to **jakość życia związana ze zdrowiem** (HRQoL z ang. *Health-Related Quality of Life*), która może być oceniana według kwestionariusza SF-36v2 i EQ-5D-5L. W analizie **bezpieczeństwa** należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia.

Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA. W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

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

Tabela 32. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Rak płuca w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych, w przypadku raka wczesnego po resekcji radykalnej wystąpienie wznowy choroby jest zazwyczaj w postaci przerzutów odległych i ostatecznie prowadzi do zgonu

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie wolne od choroby (DFS) Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS).	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej – podstawowy cel leczenia	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> ● Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; ● Związek ze śmiertelnością – wystąpienie wznowy choroby oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; ● Główny cel leczenia – radykalne usunięcie nowotworu jest szansą na całkowite wyleczenie, zastosowane po operacji leczenie adjuwantowe ma zapobiec wystąpieniu wznowy choroby ● Związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> ● Rak płuca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego ● Ocena umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> ● Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

Tabela 33. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ● rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca; ● zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM; ● wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem; ● obecność rearanzacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; ● wiek powyżej 18 roku życia; ● sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> ● dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż. ● inne niż NDRP nowotwory płuca ● zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP ● brak wykonania radykalnej resekcji chirurgicznej ● obecność przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL

Parametr	● Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	● alektynib (ALE) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Lecniczego	● alektynib w monoterapii stosowany w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Lecniczego
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	● chemioterapia (CTH) w leczeniu uzupełniającym oparta na pochodnych platyny	● komparatory inne niż zdefiniowany (np. atezolizumab, ozymertynib)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ● skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie całkowite (OS) ○ przeżycie wolne od choroby (DFS) ○ wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): jakość życia ● bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ● ocena farmakokinetyki/ farmakodynamiki ● parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ● badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	<ul style="list-style-type: none"> ● badania wczesnej, I/II fazy ● badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne ● opisy przypadków, serie przypadków ● badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

9.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Alecensa w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Alecensa jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Alecensa w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego do leczenia adjuwantowego po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o dużym ryzyku wystąpienia wznowy, u których wykryto rearanżację genu *ALK*.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji doce-

lowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Alecensa. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia adjuwantowego NDRP. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

10 Załączniki

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

Tabela 34. Klasyfikacja TNM v.7 w raku płuca (*Wrona 2010*).

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Cecha	Objaw
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnetki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M – przerzuty odległe	
M1	Przerzuty odległe
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
M1b	Obecność przerzutów do odległych narządów

Tabela 35. Stopnie klinicznego zaawansowania raka płuca wg klasyfikacji TNM v.7 (Wrona 2010).

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Tabela 36. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTOK 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	<p>Jakość dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów 2. <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określane indywidualnie
<i>Stanowisko ekspertów dotyczące leczenia adjuwantowego ozymer-tynibem, 2023 (Langfort 2023)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Praca była finansowana ze środków AstraZeneca.	Nie stosowano klasyfikacji dowodów naukowych.
American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Care Ontario (CCO) (ASCO 2024, ASCO 2023, ASCO 2022, ASCO	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
2022a, ASCO-CCO 2017)			<p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądanе efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
European Society of Medical Oncology (ESMO), (ESMO 2017, ESMO 2020, ESMO 2021)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna
National Cancer Institute (NCI 2024)	Nie przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT) podwójnie zamaskowane lub niezamaskowane A – badanie RCT z punktem końcowym dot. całkowitej śmiertelności lub czasu przeżycia od określonego punktu czasowego B – badanie RCT z punktem końcowym dot. przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 7.2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Siła i jakość zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.3 Opis komparatora – cisplatyna

Według katalogu chemioterapii zawartego w Załączniku do Obwieszczenia Ministra (MZ 17/06/2024) w Polsce refundowane są preparaty zawierające substancję czynną *cisplatyna* o następujących nazwach handlowych: Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord. Z uwagi na podobieństwo Charakterystyk Produktów Leczniczych wyżej wymienionych preparatów, poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego znajdującego się najwyżej w Załączniku do Obwieszczenia Ministra – Cisplatin-Ebewe, z dnia 28 czerwca 2021 roku (*ChPL Cisplatin-Ebewe 2021*). W przypadku odwołań do poszczególnych punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu.

Tabela 37. Opis komparatora - Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 19903
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.06.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, związki platyny
	Kod ATC	L01XA01

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)	
Dostępne preparaty	<p>Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 mg/ml (10 mg/10 ml); 1 fiol. 10 ml</p> <p>Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 mg/ml (100 mg/100 ml); 1 fiol. 100 ml</p> <p>Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 mg/ml (50 mg/50 ml); 1 fiol. 50 ml</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p style="text-align: center;">Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkami nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkologiczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.</p> <p style="text-align: center;">Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek. Po podaniu dawek od 20 do 120 mg/m² pc. największe stężenia stwierdza się w wątrobie, gruczole krokowym i nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie, a najmniejsze w jelitach, nadnerczach, sercu, płucach, mózgu i mózdzku. Więcej niż 90% całkowitej cisplatyny w osoczu wiąże się z białkami w ciągu dwóch godzin po podaniu. Proces ten może być nieodwracalny. Frakcja związana z białkami nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej. Farmakokinetyka cisplatyny jest nieliniowa. Cisplatyna przekształcana jest w nieenzymatycznym procesie do jednego lub więcej metabolitów. Po dożylnym podaniu w bolusie dawki od 50 do 100 mg/m² pc. eliminacja cisplatyny z osocza przebiega dwufazowo. U ludzi odnotowano następujące okresy półtrwania: t_{0,5} dystrybucji: 10 do 60 minut; t_{0,5} końcowej fazy eliminacji: około 2 do 5 dni. W wyniku znacznego wiązania całkowitej zawartości platyny z białkiem, faza eliminacji wydłuża się lub jest niecałkowita, a łączne wydalanie w moczu w okresie 84-120 godzin wynosi od 27 do 45% podanej dawki. W wyniku wydłużonej infuzji większa część dawki wydalana jest w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne, a w pęcherzyku żółciowym i jelicie grubym wykrywane są niewielkie ilości cisplatyny. W przypadku zaburzenia czynności nerek okres półtrwania wydłuża się, co teoretycznie może również wystąpić w przypadku wodobrzusza spowodowanego dużą zdolnością cisplatyny do wiązania z białkami.</p>
Wskazanie	<p>Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherzamoczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem). Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożyłnej. Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożyłnej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatiną. Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci. W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania: - pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; - dawka 20 mg/m² pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. 2 BRS change Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożyłnej przez 6 do 8 godzin. Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożyłnej jeden z poniższych roztworów: - 0,9% roztwór chlorku sodu, - 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1). Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin. Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin. Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylną podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc. W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatinę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego. Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych. Pacjentki otrzymujące cisplatinę nie powinny karmić piersią. Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cisplatyna reaguje z metalicznym glinem, w wyniku czego powstaje czarny osad platyny. Dlatego należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną. Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań możliwe jest tylko wtedy, gdy ustalone zostało odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną, w trakcie jego trwania i po zakończeniu konieczne jest skontrolowanie: czynności nerek; czynności wątroby, czynności krwiotwórczej (liczby krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi); stężenia elektrolitów w surowicy (wapnia, sodu, potasu, magnezu). Badania te trzeba powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną. Cisplatynę można podać powtórnie po osiągnięciu prawidłowych wartości: stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 130 \mu\text{mol/l}$, co odpowiada $1,5 \text{ mg/dl}$); stężenia mocznika w surowicy ($< 25 \text{ mg/dl}$); liczby krwinek białych ($> 4000/\mu\text{l}$ [$> 4,0 \times 10^9/\text{l}$]); liczby płytek krwi ($> 100\,000/\mu\text{l}$ [$100 \times 10^9/\text{l}$]); prawidłowego audiogramu. Dowiedziano, że cisplatyna ma kumulujące się wraz z dawką działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. Toksyczne działanie cisplatyny mogą nasilać jednocześnie stosowane inne produkty lecznicze o szkodliwym działaniu na wymienione narządy i układy.

Działanie nefrotoksyczne

Cisplatyna powoduje ciężkie, kumulacyjne działanie nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Nefrotoksyczne działanie cisplatyny można zminimalizować zapewniając wydalanie moczu w ilości co najmniej 100 ml na godzinę. Odpowiednią diurezę można uzyskać przez właściwe nawodnienie pacjenta przed podaniem cisplatyny (podanie dożylnie 2 litrów odpowiedniego płynu) i po zakończeniu infuzji cisplatyny (zaleca się podanie w ciągu doby płynu w ilości 2500 ml/m² pc.). Jeśli znaczące nawodnienie nie wystarcza do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można zastosować diurezę osmotyczną (np. podać mannitol).

Neuropatie

Opisywano przypadki ciężkich neuropatii. Neuropatie mogą być nieodwracalne i mogą objawiać się parestezją, zniesieniem odruchów i utratą czucia głębokiego oraz drżeniem. Notowano również zaburzenia funkcji motorycznych. Należy regularnie przeprowadzać badanie neurologiczne. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z neuropatią obwodową niewywołaną cisplatyną oraz chorzy z ostrym zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym.

Działanie ototoksyczne

U około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w pojedynczej dawce 50 mg/m² pc. obserwowano działanie ototoksyczne, objawiające się szumem w uszach i (lub) utratą słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości (od 4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może występować osłabiona zdolność słyszenia mowy. Działanie ototoksyczne może być silniejsze u dzieci leczonych cisplatyną. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna; występuje częściej i z większym nasileniem po wielokrotnym dawkowaniu. Jednak głuchotę odnotowuje się rzadko po podaniu początkowej dawki cisplatyny. Ototoksyczność może być nasiloną przez napromienianie czaszki zastosowane przed lub w trakcie podawania cisplatyny i może mieć związek z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie wiadomo, czy ototoksyczne działanie cisplatyny jest odwracalne. Przed rozpoczęciem stosowania cisplatyny i przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy wykonać badanie audiometryczne. Notowano również toksyczność dla narządu przedsionkowego (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających związki platyny, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości, w większości przypadków podczas perfuzji. Konieczne jest wtedy przerwanie infuzji i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich związków platyny notowano reakcje krzyżowe, czasami zakończone zgonem (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatin-Ebewe (cisplatyna)

Czynność wątroby i parametry hematologiczne

Należy regularnie kontrolować parametry hematologiczne i wartości wskaźników czynności wątroby.

Możliwe działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach wystąpienie ostrej białaczki u ludzi zbiegało się ze stosowaniem cisplatyny, co na ogół wiązało się z zastosowaniem innych środków wywołujących białaczkę.

Reakcje w miejscu podania

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu infuzji. Ze względu na możliwość wynaczynienia, w trakcie infuzji zaleca się uważne kontrolowanie, czy w miejscu wkłucia nie nastąpiło przesączenie leku. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję cisplatyny. Nie należy usuwać igły. Należy usunąć z tkanki wynaczyniony roztwór cisplatyny przez aspirację i przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (jeśli zastosowano roztwór cisplatyny o stężeniu większym niż zalecane), patrz punkt 6.6.

Ostrzeżenie

Działanie toksyczne tego cytostatyku jest znacznie większe niż związane zwykle ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej. Dowiedziono, że cisplatyna ma działanie ototoksyczne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne o charakterze kumulacyjnym. Toksyczne działanie na nerki ma przede wszystkim charakter kumulacyjny, jest ciężkie i wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności podczas leczenia cisplatyną (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów ustępują one po 24 godzinach, zaś łżejsze nudności i jądłowstret mogą utrzymywać się do tygodnia po podaniu cisplatyny. Nudności i wymioty mogą być silne i wymagają odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego. Profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych może skutecznie złagodzić nudności i wymioty albo zapobiec ich wystąpieniu. Należy wyrównać niedobór płynów spowodowany przez wymioty i biegunkę. Należy ściśle nadzorować stan pacjenta w odniesieniu do działania ototoksycznego, zahamowania czynności szpiku kostnego i reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8). Wykazano mutagenne działanie cisplatyny. Może ona również zaburzać płodność. Podczas długotrwałego stosowania cisplatyny należy pamiętać o wykazanym działaniu rakotwórczym innych leków przeciwnowotworowych. Przygotowanie roztworu do podania dożylnego Podobnie, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych produktów leczniczych, podczas postępowania z roztworem cisplatyny zasadnicze znaczenie ma zachowanie środków ostrożności. Nieumyślny kontakt produktu leczniczego ze skórą może spowodować jej uszkodzenie. Zaleca się używanie rękawiczek ochronnych. W razie kontaktu roztworu cisplatyny ze skórą lub błonami śluzowymi zaleca się dokładne przemycie ich wodą z mydłem. Podczas przygotowywania, podawania i usuwania produktu leczniczego należy przestrzegać zasad postępowania z lekami cytostatycznymi. Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak w nim stałych cząstek.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni cisplatyną muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby zapobiec ciąży w czasie leczenia cisplatyną oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Jeśli kobieta lub mężczyzna planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia, lekarz zaleci konsultację genetyczną. Leczenie cisplatyną może spowodować bezpłodność, dlatego przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą zamrożenia nasienia.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

Produkt Cisplatin-Ebewe może być podawany jedynie pod nadzorem specjalisty onkologa, z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Cisplatyna finansowana jest w ramach Katalogu Chemioterapii opublikowanego w załączniku „C” Obwieszczenia Ministra Zdrowia *MZ 17/06/2024*. Szczegółowy zakres wskazań objętych refundacją zawarty jest w załączniku „C.11.” wyżej wymienionego Obwieszczenia.

10.4 Opis komparatora – winorelbina

Według katalogu chemioterapii zawartego w Załączniku do Obwieszczenia Ministra (*MZ 17/06/2024*) w Polsce refundowane są preparaty zawierające substancję czynną *winorelbina* o następujących nazwach handlowych: Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva. Z uwagi na podobieństwo Charakterystyk Produktów Leczniczych wyżej wymienionych preparatów, poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego znajdującego się najwyżej w Załączniku do Obwieszczenia Ministra – Navelbine, ze stycznia 2024 r. (*ChPL Navelbine 2024*). W przypadku odwołań do poszczególnych punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu.

Tabela 38. Opis komparatora – Navelbine (winorelbina).

Charakterystyka produktu leczniczego – Navelbine (winorelbina)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Pierre Fabre Medicament Les Cauquillous 81500 Lavaur Francja Pozwolenie nr R/1736 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 września 1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2009 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Navelbine (winorelbina)	
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	01/2024
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, alkaloidy Vinca i analogiczne
Kod ATC	L01CA04
Dostępne preparaty	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml (1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny); 10 fioł. 1 ml Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml (50 mg/5 ml) (1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny); 10 fioł. 5 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Właściwości farmakodynamiczne</u>
	Winorelbina jest cytostatykiem przeciwnowotworowym należącym do grupy pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu od innych alkaloidów Vinca, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Punktem działania na poziomie molekularnym jest układ tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny. Działa głównie na mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza aniżeli winkrystyny. Produkt Navelbine zatrzymuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy
	<u>Właściwości farmakokinetyczne</u>
	Dystrybucja
	Wartość stałej objętości dystrybucji była duża i osiągała 21,2 l/kg (zakres: 7,5-39,7 l/kg), i wykazywała rozległą dystrybucję tkankową. Stopień wiązania z białkami osocza jest słaby (13,5%). Jednakże winorelbina wiąże się silnie z komórkami krwi, a zwłaszcza z płytkami (78%). Znaczący wychwyty winorelbiny w płucach potwierdzony przez chirurgiczne biopsje wykazał średni stosunek stężeń tkanka/osocze na poziomie większym niż 300. Nie wykryto winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.
Metabolizm	
Wszystkie metabolity winorelbiny są tworzone przez CYP3A4, izoformę cytochromu P450 oprócz 4-O- deacetylowinorelbiny, która jest tworzona przy pomocy karboksylesteraz i jest jedynym oraz głównym metabolitem we krwi. Nie zaobserwowano żadnych wiązań (sprzężeń) glukuronidowych i sulfonowych.	
Eliminacja	
Końcowy okres półtrwania oszacowano na około 40 godzin. Klirens krwi jest wysoki, zbliżając się do wartości osiąganych przez krew przepływającą przez wątrobę i osiąga 0,72 l/godz./kg (zakres: 0,32- 1,26 l/godz./kg). Wydalanie przez nerki jest małe (< 20% podanej dożylnie dawki) i	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Navelbine (winorelbina)	
Wskazanie	<p>składa się z kilku związków. Wydalanie w żółci jest dominującą drogą dla obydwu metabolitów i niezmienionej winorelbiny, która pozostaje głównym związkiem wydalonym.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p>Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby</p> <p>Wpływ niewydolności nerkowej na metabolizm winorelbiny nie został oszacowany. Jakkolwiek redukcja dawki w obecności niewydolności nerek nie jest wskazana, co można wytłumaczyć małym udziałem nerek w jej wydaleniu. Pierwsze badanie dotyczące wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę winorelbiny obejmowało pacjentów z niewydolnością wątroby spowodowaną przerzutami związanymi z rakiem piersi. Badanie to wykazało, że klirens winorelbiny uległ zmianie tylko wtedy, gdy 75% wątroby było objęte przerzutami. Badanie farmakokinetyczne fazy I dotyczące dostosowania dawki przeprowadzono u pacjentów z nowotworem i niewydolnością wątroby: 6 pacjentów ze średnią niewydolnością (bilirubina < 2 x UNL i aminotransferazy < 5 x UNL) leczonych dawką 25 mg/m² i 8 pacjentów z ostrą niewydolnością (bilirubina > 2 x UNL i aminotransferazy > 5 x UNL) leczonych dawką 20 mg/m². Całkowity klirens w tych dwóch grupach pacjentów był podobny do pacjentów z normalnie funkcjonującą wątrobą. Z tego względu należy sądzić, że farmakokinetyka winorelbiny nie jest zmieniona u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Niemniej jednak według konserwatywnego punktu widzenia proponuje się, aby u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zmniejszyć dawkę oraz ściśle monitorować parametry hematologiczne. Maksymalna dawka produktu Navelbine dla tej grupy chorych wynosiła 20 mg/m².</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Badanie produktu Navelbine u pacjentów w podeszłym wieku (> 70) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazało, że wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże z racji tego, że starsi pacjenci są osłabieni należy zachować ostrożność podczas stosowania większych dawek (patrz punkt 4.2).</p> <p>Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne</p> <p>Udokumentowano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy ekspozycją winorelbiny we krwi a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów (PMN).</p> <p>Winorelbina jest wskazana u dorosłych pacjentów w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jako monoterapii lub w skojarzeniu z inną chemioterapią • jako leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z chemioterapią bazującą na platynie <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego raka piersi jako monoterapii lub w skojarzeniu z innymi czynnikami.
	Dawkowanie i sposób podawania

Charakterystyka produktu leczniczego – Navelbine (winorelbina)	
Przeciwwskazania	<p>W monoterapii: zwykle dawka wynosi 25 do 30 mg/m², powtarzana co tydzień. W terapii wielolekowej utrzymuje się zwykle stosowaną dawkę (25 do 30 mg/m²), zaś zmniejsza częstotliwość podawania produktu, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Doświadczenie kliniczne nie wykazało istotnych różnic w przypadku stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku, lecz nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2).</p> <p>Pacjenci z niewydolnością wątroby</p> <p>Farmakokinetyka Navelbiny nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak zaleca się zmniejszenie dawki do 20 mg/m² oraz monitorowanie parametrów hematologicznych, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).</p> <p>Pacjenci z niewydolnością nerek</p> <p>Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszania dawki produktu Navelbine u pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.4, 5.2).</p> <p>Nadwrażliwość na winorelbina lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Liczba neutrofilów < 1500 /mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni). Liczba płytek krwi < 100 000 /mm³. Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze. Karmienie piersią.</p> <p>W związku z tym, że hamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z zastosowaniem produktu Navelbine, musi być przeprowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi w dniu każdego nowego podania). Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki jest głównie neutropenia. To działanie nie kumuluje się osiągając nadir między 7. i 14. dniem po podaniu i szybko przemija w ciągu 5 do 7 dni. W przypadku stwierdzenia liczby neutrofilów < 1 500/mm³ i (lub) liczby płytek krwi < 100 000/ należy odroczyć podanie leku do wystąpienia normalizacji. Jeżeli pacjent ma objawy infekcji, w celu jej potwierdzenia lub wykluczenia należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę.</p>
	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Navelbine (winorelbina)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora	<p>obficie przemyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zgłaszano toksyczność płucną, w tym ciężki ostry skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) występujący po podaniu produktu Navelbine w dożylniej postaci farmaceutycznej. Średni czas do wystąpienia ARDS po podaniu winorelbiny wynosił tydzień (zakres od 3 do 8 dni). Wlew należy natychmiast przerwać u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona duszność lub u których występują oznaki toksyczności płucnej. U populacji osób zamieszkujących Japonię zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc. Ta populacja powinna być poddana szczególnej obserwacji.</p>
	<p>Nadwrażliwość na winorelbina lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Liczba neutrofilów < 1500 /mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni). Liczba płytek krwi < 100 000 /mm³. Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze. Karmienie piersią.</p>
	<p>W związku z tym, że hamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z zastosowaniem produktu Navelbine, musi być przeprowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi w dniu każdego nowego podania). Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki jest głównie neutropenia. To działanie nie kumuluje się osiągając nadir między 7. i 14. dniem po podaniu i szybko przemija w ciągu 5 do 7 dni. W przypadku stwierdzenia liczby neutrofilów krwi < 1 500/mm³ i (lub) liczby płytek krwi < 100 000/ należy odroczyć podanie leku do wystąpienia normalizacji. Jeżeli pacjent ma objawy infekcji, w celu jej potwierdzenia lub wykluczenia należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę.</p> <p style="text-align: center;">Środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy przepisuje się ten produkt chorym z niedokrwinną chorobą serca (patrz punkt 4.8). Farmakokinetyka produktu Navelbine nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W celu dostosowania dawki dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2). Jako że wydalanie przez nerki jest nieznaczne, redukcja dawki produktu Navelbine u chorych niewydolnością nerek nie jest uzasadniona – (patrz punkt 4.2). Produkt Navelbine nie powinien być stosowany jednocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania. Ten produkt leczniczy jest w szczególności przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze oraz nie zalecany z innymi szczepionkami zawierającymi osłabione żywe drobnoustroje. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) i z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów Vinca) nie jest zalecane. Należy unikać przypadkowego dostania się leku do oka, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z produktem. W razie dostania się leku do oka, należy je natychmiast obficie przemyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zgłaszano toksyczność płucną, w tym ciężki ostry skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) występujący po podaniu produktu Navelbine w dożylniej postaci farmaceutycznej. Średni czas do wystąpienia ARDS po podaniu winorelbiny wynosił tydzień (zakres od 3 do 8 dni). Wlew należy natychmiast przerwać u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona duszność lub u których występują oznaki toksyczności płucnej. U populacji osób zamieszkujących Japonię zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc. Ta populacja powinna być poddana szczególnej obserwacji.</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Winorelbina finansowana jest w ramach Katalogu Chemioterapii opublikowanego w załączniku „C” Obwieszczenia Ministra *MZ 17/06/2024*. Szczegółowy zakres wskazań objętych refundacją zawarty jest w załączniku „C.63.” wyżej wymienionego Obwieszczenia.

10.5 Opis komparatora – gemcytabina

Według katalogu chemioterapii zawartego w Załączniku do Obwieszczenia Ministra (*MZ 17/06/2024*) w Polsce refundowane są preparaty zawierające substancję czynną *gemcytabina* o następujących nazwach handlowych: Gemcitabinum Accord, Gemsol. Z uwagi na podobieństwo Charakterystyk Produktów Leczniczych wyżej wymienionych preparatów, poniższe opracowanie powstało w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego znajdującego się najwyżej w Załączniku do Obwieszczenia Ministra – Gemcitabinum Accord, z 15 grudnia 2023 roku (*ChPL Gemcitabinum Accord 2023*). W przypadku odwołań do poszczególnych punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu.

Tabela 39. Opis komparatora - Gemcitabinum Accord (gemcytabina).

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	20148
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.05.2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.09.2017

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15.12.2023
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny
Kod ATC	L01BC05
Dostępne preparaty	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 100 mg/ml (1 g/10 ml); 1 fiol. 10 ml Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 100 mg/ml (2 g/20 ml); 1 fiol. 20 ml Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 100 mg/ml (200mg/2 ml); 1 fiol. 2 ml
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Właściwości farmakodynamiczne</u>
	Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych
	Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.
	Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych
	W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.
	Mechanizm działania
	Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. Apoptozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny. Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji śródtkankowej wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne. Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach jednojądrzastych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)	
	0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.
	Kinetyka dFdU
	Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m ² pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin). Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98% Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m ² pc. (w zakresie 11 do 22 l/m ² pc.) Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m ² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m ² pc.) Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m ² pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m ² pc.). Wydalanie w moczu: całkowite
	Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem
	Leczenie skojarzone nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny ani paklitakselu.
	Leczenie gemcytabiną w skojarzeniu z karboplatiną
	Jednoczesne stosowanie karboplatyny nie zmienia farmakokinetyki gemcytabiny.
	Zaburzenia czynności nerek
	Łagodna i umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatiną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca</p> <p>Monoterapia</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p>Terapia skojarzona</p> <p>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatinę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania). **Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 Przygotowanie leku do stosowania). Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5).

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przesiąkania włóściczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przesiąkania włóściczek (patrz punkt 4.8). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekaniem płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hypoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przesiąkania włóściczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przesiąkania włóściczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano również przypadki odwracalnej tylnej encefalopatii. PRES jest rzadkim zespołem kliniczno-radiologicznym z odwracalną dysfunkcją korową i obrzękiem podkorowym, który obejmuje szereg objawów klinicznych takich jak utrata przytomności, napady padaczkowe, bóle głowy, zaburzenia widzenia, ogniskowe objawy neurologiczne i ostre nadciśnienie. Jest to stan potencjalnie odwracalny, jeśli zostanie szybko rozpoznany i wprowadzone zostanie leczenie podtrzymujące, kontrola ciśnienia tętniczego, leczenie przeciwdrgawkowe i/lub wyeliminowana zostanie pierwotna przyczyna choroby (np. zaprzestanie podawania leku), aby uniknąć uszkodzenia lub śmierci centralnego układu nerwowego. Objawy kliniczne jak również związane z tym nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego zwykle ustępują w ciągu kilku dni do kilku tygodni. PRES może rozwinąć się także w trakcie kolejnych cykli leczenia. Z chorobą tą związane jest występowanie infekcji, posocznicy, wstrząsu septycznego, stanu przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznannej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Zespół hemolityczno-mocznicowy

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek

Charakterystyka produktu leczniczego – Gemcitabinum Accord (gemcytabina)

ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Nie-
wydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy (patrz punkt 5.3). Dla-
tego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu
na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka
specjalizującego się w zamrażaniu nasienia (patrz punkt 4.6).

Sód

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to
uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpią-
cych na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub pa-
daczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
komparatora

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Gemcytabina finansowana jest w ramach Katalogu Chemioterapii opublikowanego w załączniku „C” Obwieszczenia Ministra Zdrowia *MZ 17/06/2024*.
Szczegółowy zakres wskazań objętych refundacją zawarty jest w załączniku „C.28.” wyżej wymienionego Obwieszczenia.

10.6 Opis komparatora – pemetreksed

Po Według katalogu chemioterapii zawartego w Załączniku do Obwieszczenia Ministra (*MZ 17/06/2024*) w Polsce refundowane są preparaty zawierające
substancję czynną *pemetreksed* o następujących nazwach handlowych: Pemetreksed SUN, Pemetreksed Accord, Pemetreksed Sandoz, Pemetreksed Frese-
nius Kabi. Z uwagi na podobieństwo Charakterystyk Produktów Leczniczych wyżej wymienionych preparatów, poniższe opracowanie powstało w oparciu

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których występuje duże ryzyko wznowy

o Charakterystykę Produktu Leczniczego znajdującego się najwyżej w Załączniku do Obwieszczenia Ministra - Pemetreksed SUN, z dnia 28 lutego 2024 roku (*ChPL Pemetreksed SUN 2024*). W przypadku odwołań do poszczególnych punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego, należy odnieść się do pełnej wersji dokumentu.

Tabela 40. Opis komparatora - Pemetreksed SUN (pemetreksed)

Charakterystyka produktu leczniczego – Pemetreksed SUN (pemetreksed)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
	<p>Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.</p> <p>Polarisavenue 87</p> <p>2132 JH Hoofddorp</p> <p>Holandia</p> <p>pozwolenie nr 23364</p> <p>pozwolenie nr 23365</p> <p>pozwolenie nr 23366</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/08/2016</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/08/2021</p> <p>28.02.2024 r.</p> <p>analogi kwasu foliowego</p> <p>L01BA04</p> <p>Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 100 mg; 1 fiol.</p> <p>Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 500 mg; 1 fiol.</p> <p><u>Właściwości farmakodynamiczne:</u></p> <p>Pemetreksed SUN to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, analog kwasu foliowego, zaburzający podstawowe procesy metaboliczne, wykorzystujące folany, niezbędne dla podziału komórek. W badaniach in vitro wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Pemetreksed SUN (pemetreksed)

polega na hamowaniu syntazytymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany, uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego, wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się wydłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Właściwości farmakokinetyczne:

Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu oceniano po leczeniu w monoterapii u 426 pacjentów, chorych na różne rodzaje złośliwych guzów litych. Wielkość dawki wahała się od 0,2 do 838 mg/m²pc. Lek podawano we wlewie dożylnym przez 10 minut. Objętość dystrybucji pemetreksedu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 9 l/m². Z badań in vitro wynika, że stopień wiązania pemetreksedu z białkami osocza krwi wynosi około 81%. Nie stwierdzono znaczącego wpływu stopnia ciężkości zaburzeń czynności nerek na wiązanie z białkami osocza. Pemetreksed w ograniczonym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Lek jest wydalany głównie w moczu: w ciągu pierwszej doby po podaniu w moczu znajduje się 70% - 90% dawki w postaci nie zmienionej. Całkowity klirens układowy pemetreksedu wynosi 91,8 ml/min, a okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny 90 ml/min) jest równy 3,5 godziny. Zmienność wartości klirensu oznaczanego u różnych pacjentów jest niewielka i wynosi 19,3%. Całkowita ekspozycja organizmu na pemetreksed (AUC) i największe stężenie w osoczu zmieniają się proporcjonalnie do dawki leku. Właściwości farmakokinetyczne pemetreksedu u pacjentów poddawanych wielokrotnym cyklom leczenia pozostają takie same. Podawana równocześnie cisplatylna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych pemetreksedu, podobnie jak podawanie kwasu foliowego (doustnie) i witaminy B12 (domięśniowo).

Złośliwy międzybłoniak płucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów, z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną wskazany jest jako leczenie pierwszego wyboru pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii, opartej na pochodnych platyny. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego wyboru pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Pemetreksed SUN (pemetreksed)

Zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m²pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjent musi otrzymać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).

Pemetreksed SUN w monoterapii

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m²pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym, w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi, oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT ≤ 5 -krotne wartości uznane za prawidłowe

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Okres karmienia piersią. Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią) (patrz punkt 4.8). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu, najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej (patrz punkt 4.2). U osób, które przyjmowały kwas foliowy i

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Pemetreksed SUN (pemetreksed)

witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksedem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem (patrz punkt 4.2). U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem) (patrz punkt 4.2). W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.2). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5). U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu (patrz punkt 4.5). Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia). Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku w opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilną objętością płynu w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne. Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia, związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu, stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości. Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych, z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku, gdy pemetreksed był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.8). U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się osłabienie czynności układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzałego płeć nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość płciową. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w kriokonserwacji nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem (patrz punkt 4.6). U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Charakterystyka produktu leczniczego – Pemetreksed SUN (pemetreksed)

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających. U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Produkt Pemetreksed SUN musi być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Pemetreksed finansowany jest w ramach Katalogu Chemioterapii opublikowanego w załączniku „C” Obwieszczenia Ministra Zdrowia *MZ 17/06/2024*.

Szczegółowy zakres wskazań objętych refundacją zawarty jest w załączniku „C.49.” wyżej wymienionego Obwieszczenia.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.7 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do MZ 17/06/2024).

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	07038319119970	1209.0, Brygatinib	2711,00	2927,88	3103,55	3103,55	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	07038319119963	1209.0, Brygatinib	8133,00	8783,64	9310,66	9310,65	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	1209.0, Brygatinib	16266,00	17567,28	18621,32	16293,64	B.6.	bezpłatny	0
Cemiplimabum	Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	1231.0, Cemiplimab	17170,00	18543,60	19656,22	19656,22	<1>B.6.; <2>B.88.; <3>B.125.	bezpłatny	0
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	1151.0, Kryzotinib	12907,80	13940,42	14776,85	14776,85	B.6.	bezpłatny	0
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	1151.0, Kryzotinib	16134,75	17425,53	18471,07	18471,06	B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	1218.0, Durwalumab	9100,00	9828,00	10417,68	10417,67	B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	1218.0, Durwalumab	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	B.6.	bezpłatny	0
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	1270.0, Entrectynib	4439,74	4794,92	5082,61	5082,61	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	1270.0, Entrectynib	26638,42	28769,49	30495,67	30495,66	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	12613,80	13622,90	14440,28	14162,90	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	1124.0, Ipilimumab	50455,19	54491,61	56651,61	56651,61	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	1225.0, Lorlatinib	18525,67	20007,72	21208,19	21208,19	B.6.	bezpłatny	0
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	1225.0, Lorlatinib	13894,25	15005,79	15906,14	15906,14	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	120 szt.	05909991203894	1178.0, Nintedanib - 2	9021,41	9743,12	10327,71	10327,71	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg	60 szt.	05909991203887	1178.0, Nintedanib - 2	5733,33	6192,00	6563,52	5163,86	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. miękkie, 150 mg	60 szt.	05909991203900	1178.0, Nintedanib - 2	8600,00	9288,00	9845,28	7745,78	B.6.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Nivolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Nivolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	13165,20	B.6.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.6.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.159.	bezpłatny	0
Sotorasibum	Lumykras, tabl. powł., 120 mg	240 szt.	08715131024895	1282.0, Sotorasib	49368,00	53317,44	55477,44	55477,44	B.6.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	2024-07-01	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	2024-07-01	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	2024-07-01	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	2024-07-01	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	2024-07-01	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	2022-09-01	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	2022-01-01	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	2022-01-01	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	2022-01-01	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	2024-04-01	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	2024-04-01	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	2022-01-01	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	2022-07-01	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	2022-01-01	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	2022-01-01	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	2022-07-01	23,00	24,84	26,33	15,07	C.6.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	2024-04-01	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	2022-11-01	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	2022-11-01	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	2024-04-01	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	2024-04-01	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2024-04-01	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	2022-01-01	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	2022-01-01	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	2022-01-01	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	2022-07-01	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	2022-07-01	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	2022-07-01	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	2023-03-01	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	2023-03-01	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	2023-03-01	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	2022-01-01	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	2022-07-01	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	2022-07-01	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	2022-07-01	76,00	82,08	87,00	77,84	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	2022-07-01	152,00	164,16	174,01	155,68	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	2022-07-01	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	2022-07-01	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	2022-03-01	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	2021-11-01	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	2024-04-01	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	2022-01-01	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	2022-01-01	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	2022-01-01	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	2022-01-01	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	2022-03-01	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	2021-11-01	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	2023-01-01	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	2022-07-01	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	2022-07-01	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	2022-07-01	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	2022-07-01	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	2022-05-01	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	2022-05-01	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	2023-03-01	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	2022-01-01	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	2022-01-01	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	2022-01-01	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	2022-01-01	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	2022-01-01	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	2022-01-01	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	2022-07-01	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	2022-07-01	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	2022-03-01	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	2022-03-01	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	2022-03-01	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	2022-03-01	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	2022-05-01	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	2022-05-01	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	2022-05-01	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	2022-05-01	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	<1>2022-01-01/<2>2023-09-01	4117,56	4446,96	4713,78	4713,78	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	<1>2022-01-01/<2>2023-09-01	2478,35	2676,62	2837,21	2514,16	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	<1>2022-01-01/<2>2023-09-01	3294,24	3557,78	3771,24	3771,24	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	2022-01-01	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	2022-09-01	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	2022-01-01	40,00	43,20	45,79	29,72	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	2022-01-01	30,00	32,40	34,34	14,86	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	<1>2022-01-01/<2>2023-11-01	519,22	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	<1>2022-07-01/<2>2023-11-01	1038,45	1121,53	1188,82	1188,82	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	<1>2022-07-01/<2>2023-11-01	1557,67	1682,28	1783,22	1783,22	<1>C.45.a.;<2>C.45.b.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	2022-07-01	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	2022-01-01	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	2022-01-01	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	2022-01-01	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	2022-01-01	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	2022-01-01	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	2022-01-01	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	2022-01-01	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	2024-04-01	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	2024-04-01	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	2024-04-01	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	2022-07-01	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	2022-07-01	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	2024-04-01	65,00	70,20	74,41	74,41	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	2024-04-01	260,00	280,80	297,65	297,64	C.57.2.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	2022-07-01	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	2022-07-01	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	2022-07-01	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	2022-07-01	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	2022-01-01	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	2022-01-01	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	2024-07-01	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	2024-07-01	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	2022-09-01	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	2022-09-01	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	2022-09-01	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	2022-09-01	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	2022-09-01	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	2023-03-01	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	2023-03-01	595,00	642,60	681,16	681,16	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05055565768969	2023-11-01	599,00	646,92	685,74	685,74	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05055565768952	2023-11-01	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05055565768976	2023-11-01	1199,00	1294,92	1372,62	1372,62	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991444174	2024-01-01	598,00	645,84	684,59	684,59	C.49.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pemetrexedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991444167	2024-01-01	119,50	129,06	136,80	136,80	C.49.	bezpłatny	0
Pemetrexedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05909991444181	2024-01-01	1198,00	1293,84	1371,47	1371,47	C.49.	bezpłatny	0
Pemetrexedum	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07613421047023	2024-04-01	599,00	646,92	685,74	685,74	C.49.	bezpłatny	0
Pemetrexedum	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	07613421047016	2024-04-01	119,00	128,52	136,23	136,23	C.49.	bezpłatny	0
Pemetrexedum	Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	07613421047030	2024-04-01	1199,00	1294,92	1372,62	1372,62	C.49.	bezpłatny	0
Erlotinibum	Erlotinib Zentiva, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991417680	2023-09-01	650,00	702,00	744,12	744,12	C.81.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Erlotinibum	Erlotinib Zentiva, tabl. powł., 150 mg	30 szt.	05909991417697	2023-09-01	975,00	1053,00	1116,18	1116,18	C.81.	bezpłatny	0
Gefitinibum	Gefitinib Alvogen/Gefitinib Zentiva, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05350586001683	2022-09-01	800,00	864,00	915,84	915,84	C.80.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Accord, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	05909991400781	2022-09-01	999,00	1078,92	1143,66	915,84	C.80.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Sandoz, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	07613421021696	2022-11-01	1000,00	1080,00	1144,80	915,84	C.80.	bezpłatny	0

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.8 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do MZ 17/06/2024).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</p> <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;</p> <p>10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>11) elektrokardiografia (EKG);</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p>		<p>12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);</p> <p>13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);</p> <p>14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>9) EKG;</p>

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego,</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</p> <p>2) obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu;</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p>		<p>10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu.</p> <p>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku lorlatynibu- niezależnie od linii leczenia- lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu.</p> <p>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p>		<p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), - pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące. <p>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni. Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych. W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku; 4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 8) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 		<p>Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: <ol style="list-style-type: none"> a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 		<p>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z</p>		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</p> <p>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) stopień zaawansowania klinicznego: II- IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji);</p> <p>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;
- 8) wydolność układu oddechowego umożliwiająca kwalifikację do resekcji chirurgicznej;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;
- 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 niwolumabu określonych w ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), - alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), - lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora <i>ALK</i> drugiej generacji), - entrektyynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z *ALK*-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektyribu określonych w ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:</p> <p>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,</p> <p>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;</p> <p>3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;		
14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- 2) wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu		
1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> ; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria</i>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
 - a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,
 - b) raka wielkokomórkowego;
- 2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p>		

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.11. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL; 		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
1.12. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)		
1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;		
2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;		
3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;		
4) wiek powyżej 18 roku życia;		
5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;
- 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.13. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu

- 1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;		
3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		
4) wiek powyżej 18 roku życia;		
5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;		
6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;		
8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.

2. Określenie czasu leczenia w programie

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) stosowanie leków anti-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anti-ROS1 lub anti-ALK w ramach pierwsze lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anti- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)

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

- 1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;
- 3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego i niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie;</p> <p>6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>miesiący (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET);</p> <p>8) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);</p>		
<p>2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</p> <p>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) w leczeniu konsolidującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, - w czasie leczenia – co 3 miesiące, <p>b) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia, - w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; <p>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST
 - a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),
 - b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</p> <p>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji.		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

10.9 Wnioskowany program lekowy

Tabela 44. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p>		<p>9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;</p> <p>10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>11) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);</p> <p>13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);</p> <p>14) badanie MR ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym);</p> <p>15) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>16) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie <i>EGFR</i></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego,</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</p> <p>2) obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu</p>		<p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>9) EKG;</p> <p>10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu.</p> <p>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku lorlatynibu- niezależnie od linii leczenia- lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu;</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod-WHO lub ECOG;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		<p>W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu.</p> <p>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące. <p>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p> <p>1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;</p> <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;</p>		<p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.</p> <p>Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>8) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu</p>		<p>miesiący (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: <ol style="list-style-type: none"> a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym 		<p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</p> <p>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibu</p> <p>1) rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy \geq 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;</p> <p>3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;</p> <p>4) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) stopień zaawansowania klinicznego: II- IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji);</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod-WHO lub ECOG;</p> <p>7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;</p> <p>8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nivolumabu określonych w ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i 		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),</p> <ul style="list-style-type: none"> – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji), – entrektytib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <p>2) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>3) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynibu określonych w ChPL;

13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</p> <p>5) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>6) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>7) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>12) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		

1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrob-

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nivolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>niewpłodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub im-</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>munochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,</p> <p>b) raka wielkokomórkowego;</p> <p>2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		
6) wiek powyżej 18 roku życia;		
7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;		
8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;		
12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;		
13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);
- 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.13. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;</p> <p>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;</p> <p>8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.14. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego; 2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG; 		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nivolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.

2) Określenie czasu leczenia w programie

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

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

- 1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwsze lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektytib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>3) stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podczas stosowania alektynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;</p> <p>5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;</p> <p>6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy), a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p> <p>2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperycyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;</p> <p>3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego i niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie;</p> <p>6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET);</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

8) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobno-komórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);

2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab)

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

- 1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;
- 2) stosowanie durwalumabu w leczeniu drobno-komórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;
- 3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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

3) Kryteria wyłączenia z programu

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST</p> <p>a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu i alektynibu;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</p> <p>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji;</p> <p>1) upływanie 24 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym.</p>		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2024</i>).....	17
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2023</i>).	18
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>PTOK 2022</i>).	19
Tabela 4. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>PTOK 2022</i>).	23
Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2023</i>).	23
Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2023</i>).....	29
Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2023</i>).....	30
Tabela 8. Porównanie wersji 7 i 8 klasyfikacji TNM (na podstawie <i>Detterbeck 2018, Goldstraw 2016, Lyons 2017</i>)*.	31
Tabela 9. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2019, Jassem 2023</i>).....	33
Tabela 10. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2022 (Bray 2024)</i>	36
Tabela 11. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>IARC 2022</i>).	36
Tabela 12. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 (<i>KRN 2024</i>).	37
Tabela 13. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2021 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2024</i>).	38
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ JGP 2024</i>).	41
Tabela 15. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2021 (<i>NFZ JGP 2024</i>).	42
Tabela 16. Obciążenie chorobowe stanowane przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc (<i>GBD 2019</i>).....	43
Tabela 17. Obecna wartość przyszłej utraconej produktywności (PVFLP) z powodu zgonu na raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (<i>Bencina 2023</i>).	44
Tabela 18. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (<i>ZUS 2024</i>).	44
Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (<i>ZUS 2024</i>).....	45
Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (<i>ZUS 2024</i>).	46
Tabela 21. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (<i>ZUS 2024</i>).....	47
Tabela 22. Terapie rekomendowane w leczeniu adjuwantowym chorych na NDRP.....	57

Tabela 23. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 18/04/2023).	63
Tabela 24. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.7 (Goldstraw 2016).	70
Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – Alecensa (alektynib).	74
Tabela 26. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	83
Tabela 27. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka płuca w latach 2023-2026.	87
Tabela 28. Liczba pacjentów w badaniu ALINA w podziale na klasyfikacje TNM v.7 i TNM v.8.	88
Tabela 29. Oszacowanie liczby pacjentów otrzymujących uzupełniającą chemioterapię – na podst. OPH 2022. ..	90
Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Alecensa w leczeniu adjuwantowym NDRP.	93
Tabela 31. Systemowe leczenie uzupełniające - wybór komparatorów.....	95
Tabela 32. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	98
Tabela 33. Kryteria PICOS.	100
Tabela 34. Klasyfikacja TNM v.7 w raku płuca (Wrona 2010).	104
Tabela 35. Stopnie klinicznego zaawansowania raka płuca wg klasyfikacji TNM v.7 (Wrona 2010).	105
Tabela 36. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	106
Tabela 37. Opis komparatora - Cisplatin-Ebewe (cisplatyna).....	108
Tabela 38. Opis komparatora – Navelbine (winorelbina).....	113
Tabela 39. Opis komparatora - Gemcitabinum Accord (gemcytabina).	118
Tabela 40. Opis komparatora - Pemetreksed SUN (pemetreksed).....	125
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do MZ 17/06/2024).	130
Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).	134
Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do MZ 17/06/2024).	156
Tabela 44. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.....	190

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).....	22
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).	25
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).	26
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).	27
Wykres 5. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych pacjentów chorych na NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania określonych zgodnie z klasyfikacją TNM v.8* (Goldstraw 2016).	34
Wykres 6. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (IARC 2022).	37
Wykres 7. Zachorowania na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 z prognozą na rok 2023, w podziale na płeć (Didkowska 2024, KRN 2024).	39
Wykres 8. Zgony z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2021 z prognozą na rok 2023, w podziale na płeć (Didkowska 2024, KRN 2024).	39
Wykres 9. Koszty leczenia raka płuca w Polsce związane z hospitalizacjami oraz leczeniem w ramach programu lekowego w latach 2017-2022 (NFZ JGP 2024).	42
Wykres 10. Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu z powodu raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (Bencina 2023).	43
Wykres 11. Zmiana wskaźnika obecnej wartości przyszłej utraconej produktywności (PVFLP) z powodu zgonu na raka płuca w latach 2010-2019 w Polsce i innych krajach europejskich (Bencina 2023).	44
Wykres 12. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2022 r. (PTOK 2022).	50
Wykres 13. Oszacowanie liczby pacjentów, u których przeprowadzono pełną resekcję i leczenie adjuwantowe chemioterapią wg badania ankietowego OPH (wykonane dla leku Tecentriq).	86
Wykres 14. [REDACTED]	89

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Alecensa 2018** Analiza wpływu na budżet. ALEKTYNIB (ALECENSA®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków, wrzesień 2018. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- AOTMiT Gavreto 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Gavreto (pralsetynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 10/2022. Data ukończenia: 09.02.2022 r.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Gavreto_10_2022_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVOY®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- AOTMiT Tecentriq 2022** AOTMiT. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%20OT%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ASCO 2022** Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 1;40(10):1127-1129.
- ASCO 2022a** Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.

Alecensa® (alekty nib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- ASCO 2023** Singh N, Daly ME, Ismaila N; Management of Stage III NSCLC Guideline Expert Panel. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 20;41(27):4430-4432. doi: 10.1200/JCO.23.01261.
- ASCO 2024** ASCO. Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Rapid Recommendation Update. Posted online June 4, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://society.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/168762>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- ASCO-CCO 2017** Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, Lin SH, Pass HI, Seth R, Shepherd FA, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Weyant M. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2960-2974.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf.
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Bade 2024** Bade BC, Zhao J, Li F, Tanoue L, Lazowski H, Alfano CM, Silvestri GA, Irwin ML. Trends and predictors of Quality of Life in lung cancer survivors. *Lung Cancer.* 2024 May;191:107793. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107793.
- Bencina 2023** Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Salomonsson S, Demedts I. Indirect Costs Due to Lung Cancer-Related Premature Mortality in Four European Countries. *Adv Ther.* 2023 Jul;40(7):3056-3069. doi: 10.1007/s12325-023-02509-x.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- CADTH 2024** CADTH. Alectinib. Project Number: PC0350-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/alectinib>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- Casal-Mouriño 2021** Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L, Pereiro-Brea T, Barros-Dios JM, Valdés-Cuadrado L, Pérez-Ríos M. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jan;10(1):506-518. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.40.
- CHMP Alecensa 2024** CHMP Summary of opinion (post authorisation). Alecensa (alectinib). EMA/CHMP/164804/2024. 25 April 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-post-authorisation-positive-opinion-alecensa-ii-47_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 05.06.2024 r.

- Chouaid 2018** Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, Dramard-Goasdoue MH, Barth J, Hoffmann H, Potter V, Barlesi F, Price M, Chirila C, Hollis K, Sweeney C, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:310-316. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
- Chouaid 2018** Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, Dramard-Goasdoue MH, Barth J, Hoffmann H, Potter V, Barlesi F, Price M, Chirila C, Hollis K, Sweeney C, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. 2018;124:310-316.
- ChPL Alecensa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa z dnia 6 czerwca 2024 r. – EMEA/H/C/004164/II/0047 Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- ChPL Cisplatin-Ebewe 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19540/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ChPL Gemcitabinum Accord 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ChPL Navelbine 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4649/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ChPL Pemetreksed SUN 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetreksed SUN. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36369/characteristic>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Consonni 2015** Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, Goldin L, Lubin J, Wacholder S, Caporaso NE, Bertazzi PA, Tucker MA, Pesatori AC, Landi MT. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 23;107(6):djv059. doi: 10.1093/jnci/djv059.
- Desage 2021** Desage AL, Bouleftour W, Tiffet O, Fournel P, Tissot C. Use of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer in real-life practice: a systematic review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Dec;10(12):4643-4665. doi: 10.21037/tlcr-21-557.
- Detterbeck 2018** Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jan;155(1):356-359.
- Didkowska 2024** Didkowska JA, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *NOWOTWORY J Oncol* 2024; 74: 75–93

- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.
- Dziadziuszko 2019** Dziadziuszko R, Krzakowski M. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nojszewska E. (red.). *Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze*. Dostęp online: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- EMA 2013** European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. Published 11/01/2013 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6. EMA/CHMP/205/95 Rev.6 18 November 2023. **First published:** 23/01/2024 Dostępne on-line pod adresem <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ESMO 2017** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
- ESMO 2020** ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- ESMO 2021** Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1637-1642. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.

- FDA Alecensa 2024** FDA approves alectinib as adjuvant treatment for ALK-positive non-small cell lung cancer. 04/18/2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alectinib-adjuvant-treatment-alk-positive-non-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 05.06.2024 r.
- Felip 2021** Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): Randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
- GBD 2019** Opracowanie na podstawie danych z badania GBD 2019.
Dostępne online pod adresem: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Goldstraw 2016** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
- Goldstraw 2016** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- Grenda 2018** Grenda A, Jarosz B, Krawczyk P, Kucharczyk T, Wojas-Krawczyk K, Reszka K, Krukowska K, Nicoś M, Pankowski J, Bryl M, Ramlau R, Kuźnar-Kamińska B, Grodzki T, Szczęsna A, Siemiątkowska K, Szumiło J, Batura-Gabryel H, Palonka M, Milanowski J. Discrepancies between ALK protein disruption and occurrence of ALK gene rearrangement in Polish NSCLC patients. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(8):4994-5009. doi: 10.21037/jtd.2018.07.28. PMID: 30233874; PMCID: PMC6129873.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hsu 2024** Hsu ML, Boulanger MC, Olson S, Eaton C, Prichett L, Guo M, Miller M, Brahmer J, Forde PM, Marrone KA, Turner M, Feliciano JL. Unmet Needs, Quality of Life, and Financial Toxicity Among Survivors of Lung Cancer. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1;7(4):e246872. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.6872.

- Huang 2020** Huang X, Zhang TZ, Li GH, Liu L, Xu GQ. Prevalence and correlation of anxiety and depression on the prognosis of postoperative non-small-cell lung cancer patients in North China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(11):e19087.
- IARC 2022** Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1. Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- IARC 2024** Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.
Data ostatniego dostępu: 11.06.2024 r.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 03.11.2023 r.
- ICD-11 2023** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Jassem 2023** Jassem J, Wysocki WM, Mejza F. Rak płuca. W: *Interna Szczeklika 2023*. eMPendium
- Jung 2023** Jung W, Park J, Jeong A, Cho JH, Jeon YJ, Shin DW. Fear of cancer recurrence and its predictors among patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Cancer Surviv*. 2023 Jun 23. doi: 10.1007/s11764-023-01419-9.
- KE Alecensa 2024** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 6.6.2024 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2017)9004(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Alecensa - alektynib”. Bruksela, dnia 6.6.2024 C(2024) 3911 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240606162695/dec_162695_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.06.2024 r.
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.

- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
- Langfort 2023** Langfort R, Krzakowski M, Kowalski DM, Krenke R, Orłowski T, Rzyman W, Wasąg B. Expert opinion on adjuvant treatment with osimertinib in patients with non-small cell lung carcinoma after radical tumor resection. *Oncol Clin Pract* 2023; 19(4): 205-216. DOI: 10.5603/OCP.2023.0018
- Lee 2024** Lee G, Ahn A, Lee D, Kim TE, Kong S, Kang D, Kim HK, Shim YM, Cho J. Lung cancer-specific symptoms and fear of cancer recurrence among recurrence-free non-small cell lung cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2024 May 2;32(5):322. doi: 10.1007/s00520-024-08505-3.
- Liu 2022** Liu M, Liu L, Zhang S, Li T, Ma F, Liu Y. Fear of cancer recurrence and hope level in patients receiving surgery for non-small cell lung cancer: a study on the mediating role of social support. *Support Care Cancer*. 2022 Nov;30(11):9453-9460. doi: 10.1007/s00520-022-07318-6.
- Lyons 2017** Lyons G. Lung cancer cases. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12:1 (S190-S192) Supplement 1. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.170>
- Majem 2024** Majem M, Basch E, Cella D, Garon EB, Herbst RS, Leighl NB. Understanding health-related quality of life measures used in early-stage non-small cell lung cancer clinical trials: A review. *Lung Cancer*. 2024 Jan;187:107419. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107419.
- Martin 2002** Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Kris MG, Rusch VW. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):1989-95. doi: 10.1200/JCO.2002.08.092.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 7.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2024 — June 26, 2024.
- NCI 2024** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version (updated 21/06/2024). Dostępne online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484247_toc
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- NCPE 2024** NCPE. Alectinib (Alecensa®). HTA ID: 24017.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/alectinib-alecensa-hta-id-24017/>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- NFZ JGP 2024** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu NFZ Statystyki JGP: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.

- NICE 2024** NICE. Alectinib for adjuvant treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer [ID6368] In development [GID-TA11436] Expected publication date: 11 December 2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11436>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- NIO PIB 2021** Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Raport 2021 Wpływ pandemii Covid-19 na system opieki onkologicznej Dostępne online pod adresem: https://medtechpolska.org/wp-content/uploads/2021/08/2021_07_14_NIO_Raport-Wplyw-pandemii-COVID-19-na-system-opieki-onkologicznej.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- OPH 2022** Badanie dziennikowe wykonane przez firmę Open Pharma House, Warszawa, 2022
- Pignon 2008** Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- Pikor 2013** Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013;82(2):179-89
- PKPO 2021** Rak płuca -2021. Leczenie farmakologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>. Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Potempa 2014** Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin*. 2014; 10(4): 199-211.
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniowski M. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice*. 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- Remon 2021** Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;95:102178.
- Rosas 2019** Rosas G, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, Mas L. ALK rearrangements: Biology, detection and opportunities of therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:48-55.
- Rosas 2019** Rosas G, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, Mas L. ALK rearrangements: Biology, detection and opportunities of therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:48-55.
- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993

- Shi 2023** Shi Y, Dai J, Kuai B, Su X, Yang R, Gong S, Guo Y. Impact of fear of recurrence in patients with cancer on caregivers' psychological health: A meta-analysis. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2023 Aug 25;10(10):100299. doi: 10.1016/j.apjon.2023.100299.
- Shimizu 2020** Shimizu R, Kinoshita T, Sasaki N, Uematsu M, Sugita Y, Shima T, Harada M, Hishima T, Horio H. Clinicopathological Factors Related to Recurrence Patterns of Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):2473. doi: 10.3390/jcm9082473.
- Stencel 2021** Stencel K, Langfort R, Rodryg Ramlau R. Rola diagnostyki i leczenia — rak płuca z obecnością rearanżacji ALK. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7(6): 368-378.
- Sugimura 2007** Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):409-17; discussion 417-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.08.046.
- Taylor 2012** Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, Jones DR. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jun;93(6):1813-20; discussion 1820-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.031.
- Wu 2024** Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ; ALINA Investigators. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Apr 11;390(14):1265-1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 25.06.2024 r.
- Zyśk 2018** Zyśk R, Krzakowski M. Personalised treatment of non-small-cell lung cancer patients — review of current evidence. *Oncol Clin Pract* 2018;14: 23–34.