

**Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu
adjuwantowym chorych
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
(NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po
całkowitej resekcji i chemioterapii
opartej na pochodnych platyny**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA

[REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	12
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Etiologia i patogeneza	15
2.1.2 Rozpoznanie	16
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	25
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	28
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	28
2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie	33
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	35
2.1.4.4 Chorobowość w Polsce	39
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	40
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	49
2.2 Wybór populacji docelowej	58
3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®).....	61
3.1 Charakterystyka interwencji.....	61
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	62
3.1.2 Działania niepożądane	64
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	70
3.1.4 Kompetencje personelu.....	70
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	70
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	70
3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu	71
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu	72
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	73
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	80
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	81
4 Komparator	93
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	93
5 Efekty zdrowotne	96
6 Rodzaj i jakość dowodów	98
7 Podsumowanie	99
8 Aneks	101

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

8.1	Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT.....	101
8.2	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu wg 7 edycji TNM.....	125
8.3	Porównanie klasyfikacji TNM wg 7 edycji i 8 edycji.....	126
Spis rycin		128
Spis tabel		129
Piśmiennictwo		131

Skróty i akronimy

5-FU	5-fluorouracyl (ang. <i>5-fluorouracil</i>)
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
AFRO	region Afryki (ang. <i>Africa region</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BTC	Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma</i>)
CADTH	<i>Canada's Drug Agency</i>
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classic Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPS	Łączny wynik wartości dodatnich (ang. <i>combined positive score</i>).
CRC	Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
dMMR	Zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, ang. <i>small cell lung cancer</i>)
EBUS	Ultrasonografia przezoskrzelowa (ang. <i>endobronchial ultrasonography</i>)
EC	Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EIU	<i>Economist Intelligence Unit</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMRO	region wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego (ang. <i>East Mediterranean region</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EURO	Region Europy (ang. <i>Europe region</i>)
EUS	Ultrasonografia przezprzetykowa (ang. <i>esophageal ultrasonography</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
G	Stopień (ang. <i>grade</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GEJ	Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i>)
HNSCC	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICH	Badania immunohistochemiczne
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
M	Przerzut (ang. <i>metastasis</i>)
MP	Medycyna Praktyczna
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high</i>)
N	Węzeł (ang. <i>node</i>)
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomic</i>
NDRP/ NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>new generation sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLST	ang. <i>National Lung Screening Trial</i>
NOS	Rak nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAHO	Region Ameryk (ang. <i>Americas region</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PO	Poziom odpłatności
PORT	Radioterapia pooperacyjna (ang. <i>postoperative radiotherapy</i>)
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PSURs	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
ROS1	Receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
RTG	Rentgenografia
rwDFS	Rzeczywiste przeżycie wolne od choroby (ang. <i>real-world disease-free survival</i>)
SAERO	Region Azji Południowo-Wschodniej (ang. <i>South-East Asia region</i>)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

SBRT	Radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>)
SDR	Współczynnik umieralności (ang. <i>standardized death rate</i>)
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
T	Guz (ang. <i>tumor</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
TNM	Klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. <i>tumor nodules metastases</i>)
TPS	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumor proportion score</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WPRO	Region Zachodniego Pacyfiku (ang. <i>Western Pacific region</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Rak płuca, nazywany także nowotworem oskrzelopochodnym, wywodzi się z komórek wyściełających drogi oddechowe. Miejscami, w których powstaje są najczęściej oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Wyróżnia się trzy główne typy raka płuca: **niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków**, drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca oraz rzadkie nowotwory płuca (<5%). Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Dominującym czynnikiem etiologicznym są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Palenie tytoniu odpowiada za około 90% zachorowań u mężczyzn i około 80% zachorowań u kobiet. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta również przez palenie bierne. Szacuje się, że ok. 20-50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu. Kolejny czynnik ryzyka zachorowania na nowotwór płuca to zanieczyszczenia powietrza na zewnątrz mieszkań jako czynnik ryzyka raka płuca u ludzi. Dane dotyczące zanieczyszczenia powietrza wskazują, że zachorowalność na raka płuca wzrasta o 30-50% na obszarach o wysokim poziomie zanieczyszczenia powietrza w otoczeniu w porównaniu z obszarami o niższych poziomach. Częste występowanie raka płuca w niektórych rodzinach jest związane z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadmiernej aktywacji związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub zbyt wolnego usuwania tych związków z organizmu. Ryzyko zachorowania na raka płuca, wzrasta również wraz z wiekiem. Znaczna większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65. roku życia. Ryzyko zachorowania raka płuca osiąga szczyt u mężczyzn po 80. roku życia, u kobiet między 60. a 70. rokiem życia.

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

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo i w tym okresie może zostać wykryty przypadkowo lub dzięki badaniu przesiewowemu - niskodawkowej tomografii komputerowej. Objawy raka płuca są niespecyficzne i mylone z objawami infekcji dróg oddechowych. **Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród wszystkich nowotworów. Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stopniu choroby od stanu sprawności i stopnia utraty masy ciała pacjenta w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Ogółem 5 lat przeżywa 10-15% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po całkowitej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, z kolei chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię około 35%.**

Rak płuca to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych zarówno w Europie jak i na świecie. Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN pokazują, że w 2022 roku na świecie zarejestrowano około 20 mln przypadków zachorowań na jakikolwiek nowotwór, z czego około 2,5 mln stanowił nowotwór płuc. W 2022 roku rak płuca był również najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Spośród około 9,7 mln wszystkich zgonów z powodu nowotworu, około 1,8 mln spowodowany był zachorowaniem na raka płuca. Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2021 roku odnotowano 20 572 nowych zachorowań (12 332 nowych zachorowań wśród mężczyzn i 8 240 nowych zachorowań wśród kobiet) oraz 20 841 zgonów (13 046 zgonów wśród mężczyzn i 7 795 zgonów wśród kobiet) z powodu raka oskrzeli i płuca. Dane epidemiologiczne obejmujące 11 krajów Unii Europejskiej wykazały, iż w 2017 roku krajem o najwyższym wskaźniku umieralności z powodu raka płuca była Polska.

Leczenie chorych na raka płuca zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny. Leczenie to można podzielić na trzy kategorie: leczenie o założeniu radykalnym, leczenie o założeniu paliatywnym i leczenie objawowe. Podstawowa metoda leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w I, II i u niektórych chorych w IIIA stopniu zaawansowania jest resekcja chirurgiczna. Zakres zabiegu operacyjnego zależy od wielkości guza i jego stosunku do krytycznych struktur anatomicznych oraz wieku chorego i jego wydolności. W przypadku chorych w IIIA oraz IIIB stopniu zaawansowania NDRP, większość z nich powinna otrzymać leczenie skojarzone z udziałem chemioterapii i radioterapii, czasami połączone z chirurgią.

Pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny został zarejestrowany przez EMA 14.09.2023 roku. Lek ten został uwzględniony w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku. NCCN rekomenduje aby u pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium IIB-III A, stadium IIIB (T3, N2) lub stadium IIA wysokiego ryzyka z delecją eksonu 19 genu *EGFR* lub substytucją L858R eksonu 21 genu *EGFR* lub z rearanżacją *ALK*, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego, podawać pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni przez okres do 1 roku jako terapię adjuwantową. Co istotne - wytyczne NCCN powołują się na badanie PEARLS/KEYNOTE-091, w którym stosowana była 7 wersja klasyfikacji TNM. Obecna, 8 wersja klasyfikacji TNM chorych z badania rejestracyjnego klasyfikuje jako IB, II, IIIA lub IIIB.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” oraz w ramach katalogu chemioterapii.

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (według 8 edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.

Intencją jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego pembrolizumabem. Wniosek refundacyjny dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem tj. zarówno przed- jak i po zabiegu chirurgicznym, wg badania KEYNOTE-671, został już przedłożony do Ministra Zdrowia w ramach wspólnego programu lekowego. Chorzy z wczesnym rakiem płuca, bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1* z poziomem ekspresji PD-L1 <50% obecnie nie mają dostępu do żadnej celowanej opcji leczenia, a po otrzymaniu chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym są jedynie poddawani obserwacji. Terapia adjuwantowa pembrolizumabem pozwoli uzyskać pełne spektrum dostępu do immunoterapii stosowanej z zamiarem wyleczenia raka płuca.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Co istotne podkreślenia - terapia pembrolizumabem uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A” w skali ESMO-MCBS, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu. Ocenę „A” otrzymało dotychczas 47 terapii przeciwnowotworowych, w tym jedynie 6 stosowanych w leczeniu radykalnym raka płuca (ESMO-MCBS).

Tab. 1. Ocena ESMO-MCBS dla sześciu terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu radykalnym raka płuca (ESMO-MCBS).

Terapia	Ramię kontrolne	Wskazanie terapeutyczne	Nazwa badania	Ocena ESMO-MCBS
Pembrolizumab + chemioterapia oparta o platyny	Placebo + chemioterapia oparta o platyny	Leczenie neoadjuwantowe w połączeniu z chemioterapią opartą o platyny, a następnie jako monoterapia w leczeniu adjuwantowym resekcyjnego NDRP	KEYNOTE-671	A
Niwolumab + chemioterapia dwuskładnikowa oparta o platyny	Chemioterapia dwuskładnikowa oparta o platyny	Leczenie neoadjuwantowe resekcyjnego NDRP * obecnie produkt leczniczy Opdivo® jest zarejestrowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$	CheckMate-816	A
Pembrolizumab	Placebo	Leczenie adjuwantowe NDRP wysokiego ryzyka nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej o platyny	PEARLS/KEYNOTE-091	A
Alektynib	Chemioterapia oparta o platyny	Leczenie adjuwantowe po resekcji NDRP z rearanżacją ALK * obecnie produkt leczniczy Lorviqua® nie jest zarejestrowany w ww. wskazaniu	ALINA	A
Ozymertynib	Placebo	Leczenie adjuwantowe po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w eksonie 19 lub substytucji w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)	ADAURA	A
Atezolizumab	Najlepsze leczenie wspomagające	Leczenie adjuwantowe po resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca stopnia II-IIIa, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1\%$ na komórkach guza	Impower010	A

* informacje dodatkowe dodane przez Autorów niniejszej analizy, celem uzupełnienia informacji zaczerpniętych ze strony ESMO. EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji powinny być rozważone: ozymertynib (Tagrisso®) oraz atezolizumab (Tecentriq®), ponieważ są one aktualnie refundowane i stosowane w leczeniu adjuwantowym po resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Ozymertynib jest refundowany wśród pacjentów z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR* oraz wśród pacjentów będących w IB-III stopniu zaawansowania choroby. Pembrolizumab z kolei w przypadku pozytywnej opinii refundacyjnej stosowany byłby wśród pacjentów bez mutacji w genie *EGFR* oraz którzy są w IB, II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania choroby. Z tego powodu ozymertynib nie stanowi technologii alternatywnej dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym. Atezolizumab refundowany jest wśród pacjentów u których ekspresja PD-L1 jest większa lub równa 50% i stopień zaawansowania choroby to: IIA, IIB i IIIA. Pembrolizumab z kolei byłby stosowany wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 50% i z tego powodu atezolizumab również nie stanowi technologii alternatywnej. Co istotne zauważenia - również chemioterapia nie stanowi technologii alternatywnej, bowiem pembrolizumab ma być stosowany już po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej opartej na pochodnych platyny.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, chorzy na NDRP w stadium zaawansowania I, II oraz niektórzy w stadium III, po resekcji guza pierwotnego powinni otrzymać chemioterapię pooperacyjną (uzupełniającą), opartą najczęściej na cisplatynie połączonej z winorelbina, która jest zalecanym leczeniem dla pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II i III. Znaczna część pacjentów z badania rejestracyjnego otrzymała chemioterapię adjuwantową, jako kolejną metodę leczenia uzupełniającego po resekcji guza, a dopiero po niej otrzymała terapię adjuwantową opierającą się na podaniu pembrolizumabu.

W przypadku stadium IIIB wytyczne praktyki klinicznej sugerują, że leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendują stosowania pooperacyjnej radioterapii wśród pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i podają, że powinna ona być rozważana tylko w warunkach resztkowej choroby mikroskopowej lub makroskopowej (ESMO 2021, NCCN 2024, PTOK 2022, ASCO 2021). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, którzy są po doszczętnej resekcji NDRP z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych (R0) i z tego powodu u tych chorych nie stosuje się radioterapii.

Wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w I-II oraz IIIA (bez cechy N2) stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego, zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, zaleca się radykalną radioterapię lub radiochemioterapię. Ponieważ są to metody wykorzystywane w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji, a we wnioskowanym programie lekowym kryteria włączenia obejmują chorych już po radykalnej resekcji i dodatkowo jedno z kryteriów włączenia obejmuje wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego), to radiochemioterapia nie stanowi technologii alternatywnej dla pembrolizumabu.

Na podstawie powyższych informacji uważa się, że ozymertynib oraz atezolizumab, a także chemioterapia adjuwantowa, radioterapia i radiochemioterapia nie będą odpowiednimi komparatorami dla pembrolizumabu i jako technologię opcjonalną przyjęto placebo/brak leczenia.

Porównanie preparatu Keytruda® z brakiem leczenia zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Keytruda® przedstawiona zostanie w oparciu o 1 randomizowane badania kliniczne (PEARLS/KEYNOTE-091).

Pembrolizumab, jako kolejny inhibitor PD-1 (obok atezolizumabu), w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby leczenie uzupełniające wśród osób z NDRP z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, wypełniając tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym, bowiem chorzy z ekspresją PD-L1 >50% mogą uzyskać dostęp do terapii atezolizumabem, natomiast chorzy z ekspresją PD-L1 <50% są pozbawieni dostępu

Proprietary

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

do immunoterapii. Celem leczenia wczesnego etapu raka płuca jest wyleczenie choroby lub zapewnienie długoterminowej remisji, a pembrolizumab, realizując te cele terapeutyczne, staje się standardem terapii, ocenionym w skali ESMO-MCBS na najwyższą notę „A” dla terapii z intencją wyleczenia, rekomendowanym w najnowszych międzynarodowych wytycznych klinicznych z najwyższym poziomem rekomendacji.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca, nazywany także nowotworem oskrzelopochodnym, wywodzi się z komórek wyścielających drogi oddechowe. Miejscami, w których powstaje są najczęściej oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych (KRN 2021).

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

- C34.0 oskrzele główne,
- C34.1 płąt górny płuca lub oskrzele płątowe górne,
- C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płątowe środkowe,
- C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne,
- C34.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca,
- C34.9 oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

Wyróżnia się trzy główne typy raka płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), rozpoznawany u 80-85% pacjentów, w ramach którego wyróżnia się:
 - raka płaskonabłonkowego: u około 30% pacjentów, częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, charakteryzuje się wolnym rozwojem a do rozsiewu dochodzi najczęściej drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Występuje zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo),
 - raka niepłaskonabłonkowego:
 - rak gruczolowy: u około 40% pacjentów, częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, występuje najczęściej w drobnych drogach oddechowych w obwodowej części płuc, charakteryzuje się dość powolnym rozwojem miejscowym, ale często nacieka na opłucną i dzięki bogatemu unaczynieniu przyczynia się do powstania przerzutów odległych,
 - rak wielkokomórkowy: u mniej niż 10% pacjentów, występuje w różnej lokalizacji, zwłaszcza w dużych i średnich oskrzelach, czasem obwodowo, przebiegiem i obrazem klinicznym przypomina gruczolakoraka, charakteryzuje się szybkim rozwojem miejscowym i poprzez przerzuty odległe,
- drobnokomórkowe (DRP) (~15%), które cechują się agresywnym wzrostem, wczesnym rozsiewem w węzłach chłonnych i odległych narządach. Jest on bardzo silnie związany z paleniem tytoniu. Pierwotne ognisko najczęściej występuje przywnękowo, na

ogół powoduje powiększenie węzłów węzłowych i śródpiersiowych, u większości chorych w chwili rozpoznania są obecne przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, nadnerczach), częste objawy to objawy paranowotworowe, a chemioterapia jest podstawową metodą leczenia;

- rzadkie nowotwory płuc (<5%), wśród których można wyróżnić raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, mięsakoraki (utkanie mieszane - nabłonkowe i mezenchymalne), nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowy), rakowiaka oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego (Szczeklik 2023).

Klasyfikacji raka płuca można dokonać również w oparciu o wyniki badania histopatologicznego. Poniżej przedstawiono obowiązującą patomorfologiczną klasyfikację raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) (Tab. 2).

Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).

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

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak płuca, czyli oskrzelopochodny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka dróg oddechowych, stanowi zdecydowaną większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. rocznie), jak i liczby zgonów (KRN 2021).

Na podłożu molekularnym, rak płuca należy rozumieć jako kumulację w jądrze komórki wielu zmian genetycznych i epigenetycznych, które powstają w długim okresie. Proces nowotworowy zostaje zainicjowany, gdy dana komórka wyłamie się spod kontroli mechanizmów decydujących o jej podziałach i lokalizacji. Jej cykl komórkowy przebiega podobnie jak komórek prawidłowych z tą różnicą, że komórka ta nie poddaje się mechanizmom regulującym i staje się niewrażliwa na sygnały pochodzące od innych komórek. Dużą rolę odgrywa również niestabilność całego genomu komórki, pojawiająca się już na początku procesu nowotworzenia. Jest ona efektem stopniowej akumulacji różnych nieprawidłowości genetycznych. Prowadzi to do osłabienia struktury DNA i większej jego podatności na kolejne mutacje (Potempa 2014).

Dominującym czynnikiem etiologicznym są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Palenie tytoniu odpowiada za około 90% zachorowań u mężczyzn i około 80% zachorowań u kobiet. Ryzyko zachorowania na raka płuc wzrasta również przez palenie bierne (Szczeklik 2023). Szacuje się, że ok. 20-50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu. Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy związków chemicznych, spośród których kilkadziesiąt to substancje o udowodnionym silnym działaniu rakotwórczym. Ryzyko zachorowania na raka płuca jest proporcjonalne do długości czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów i wieku rozpoczęcia palenia. U osób palących ryzyko to jest wyższe niż u osób niepalących, przy czym np. przy jednej paczce wypalanych papierosów dziennie przez ponad 30 lat wzrasta 20-60-krotnie u mężczyzn i 14-20-krotnie u kobiet. U osób, które zaprzestały palenia tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo maleje, by po wielu latach znaleźć się na poziomie ok. dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących (KRN 2021).

Kolejny czynnik ryzyka zachorowania na nowotwór płuc to zanieczyszczenia powietrza na zewnątrz mieszkań jako czynnik ryzyka raka płuca u ludzi. Dane dotyczące zanieczyszczenia powietrza wskazują, że zachorowalność na raka płuca wzrasta o 30-50% na obszarach o wysokim poziomie zanieczyszczenia powietrza w otoczeniu w porównaniu z obszarami o niższych poziomach. Odnotowano także dodatnią korelację między różnymi wskaźnikami zanieczyszczenia powietrza w pomieszczeniach a ryzykiem raka płuca. Uważa się, że zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach jest czynnikiem ryzyka raka płuca zwłaszcza u niepalących kobiet oraz w krajach słabiej rozwiniętych. Zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach jest związane ze spalaniem węgla w słabo wentylowanych domach, spalaniem drewna i innych paliw stałych (spalanie biomasy), a także z wytwarzaniem oparów z gotowania w wysokiej temperaturze przy użyciu nierafinowanych olejów roślinnych (Krawczyk 2021).

Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc zwiększa narażenie na radon w domach. Stężenie tego gazu zależy od lokalnych warunków geologicznych (stężenia radonu w powierzchniowych warstwach gleby) oraz konstrukcji budynku. Stężenie radonu w budynkach nie powinno przekraczać 300 Bq/m³ (MP 2023). Pozostałe czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca posiadają zdecydowanie mniejsze znaczenie w skali populacji. Należą do nich: ekspozycja

na promieniowanie jonizujące, ekspozycja na azbest, rakotwórcze substancje chemiczne oraz niektóre metale ciężkie (kadm, ołów, nikiel, arsen) (KRN 2021).

Rola czynników genetycznych jako czynników powodujących wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór płuc jest dotychczas dość słabo poznana. Częste występowanie raka płuca w niektórych rodzinach jest związane z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadmiernej aktywacji związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub zbyt wolnego usuwania tych związków z organizmu. Dziedziczna jest także skłonność do wolnej naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka oddechowego po zadziałaniu czynników rakotwórczych. Podsumowując, dziedzicznie uwarunkowana jest przede wszystkim szczególna podatność na rakotwórcze działanie tytoniu. Dziedziczenie to jest skutkiem obecności polimorfizmów (wariantów populacyjnych) wielu genów i nie ma obecnie wiarygodnych testów genetycznych pozwalających na określenie wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca (KRN 2021).

Ryzyko zachorowania na raka płuca, wzrasta również wraz z wiekiem. Znaczna większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65. roku życia. Ryzyko zachorowania raka płuca osiąga szczyt u mężczyzn po 80. roku życia, u kobiet między 60. a 70. rokiem życia (Krawczyk 2015).

Ryzyko wystąpienia raka płuca dotyczy również osób, które są już chore onkologicznie. Poszczególne nowotwory dają przerzuty do płuc. Wówczas rak płuca jest nowotworem wtórnym. Nowotworami, które dają przerzuty do płuc są: rak nerki, rak piersi, rak jelita grubego, czerniak i mięsaki kości i tkanek miękkich. Komórki nowotworowe dostają się do płuc przez naczynia chłonne lub krwionośne (Krawczyk 2015).

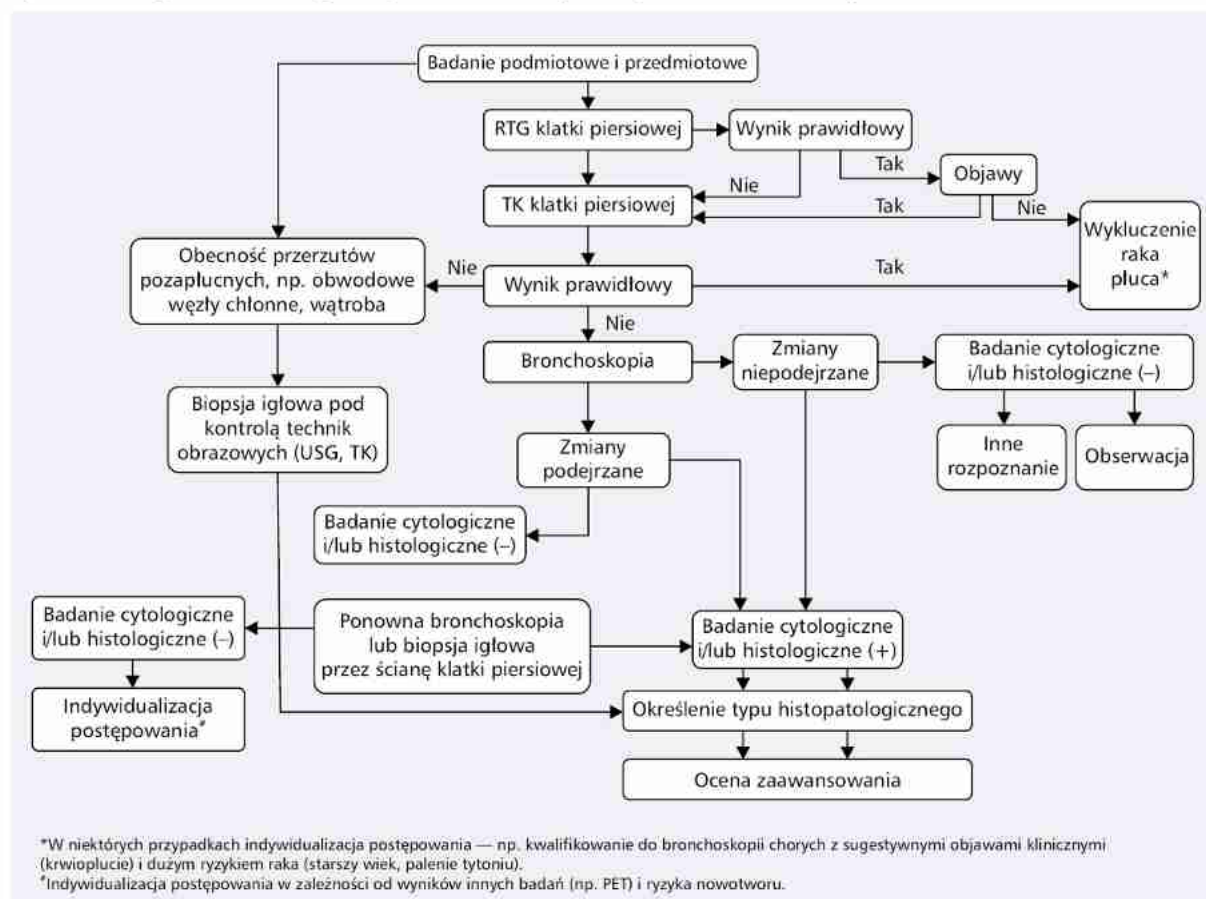
2.1.2 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne składa się z rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania raka płuc. W celu rozpoznania wykonuje się:

- badanie podmiotowe,
- badanie przedmiotowe,
- ocena stanu sprawności,
- badanie obrazowe,
- badanie endoskopowe,
- badanie laboratoryjne,
- ocena patomorfologiczna i molekularna (Krzakowski 2022).

Na Ryc. 1 przedstawiono zasady postępowania diagnostycznego. Badania, które przeprowadzane są w ramach diagnostyki nowotworów płuc zostały szczegółowo opisane poniżej.

Ryc. 1. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2022).



Badanie podmiotowe i przedmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych (Krzakowski 2019). W badaniu przedmiotowym można z kolei stwierdzić objawy zwężenia oskrzela w postaci jednostronnego świstu, powiększenie węzłów chłonnych obwodowych (najczęściej ulegają powiększeniu węzły chłonne nadobojczykowe), obecność płynu w jamie opłucnowej, powiększenie wątroby z obecnością zmian guzowatych, bolesność kości, wyniszczenie, blade i ziemistą cerą (Koziełski 2011). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy uwzględnić szczególnie:

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia pierśowego, 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-szyjny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasiloną 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 (Krzakowski 2022).

Ocena stanu sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca jest ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić według skali WHO/ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (Krzakowski 2022).

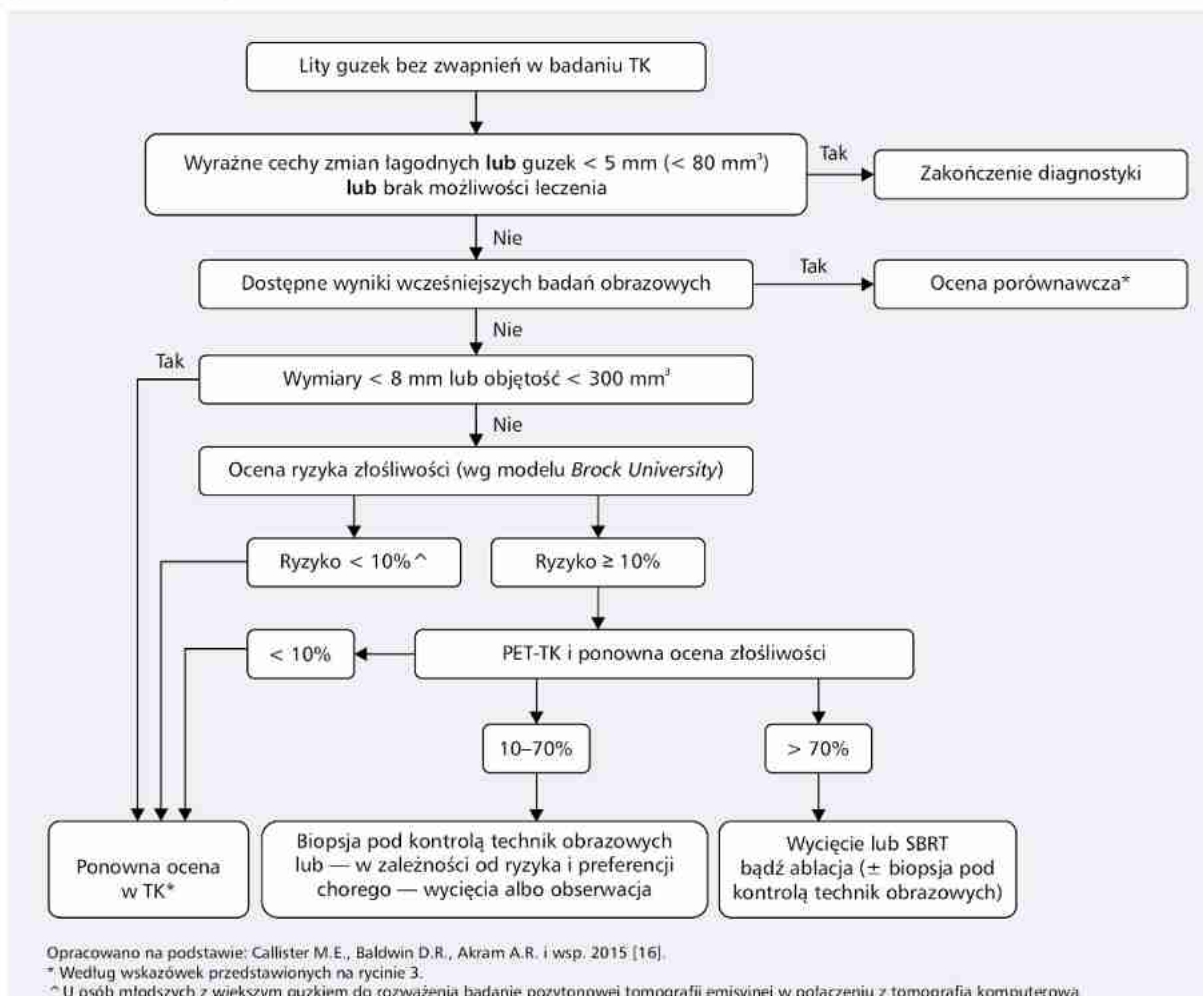
Badanie obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Badania obrazowe obejmują:

- badanie RTG klatki piersiowej, pozwalające na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w miąższu płuca, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnek lub śródpiersia, obecność płynu w jamie opłucnowej, uniesienie kopuły przepony po stronie guza związane z porażeniem nerwu przeponowego;
- tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, która obejmuje: spiralną, wielorzędową, tomografię komputerową oraz tomografię komputerową sekwencyjną wysokiej rozdzielczości - badanie wykorzystywane tylko w ocenie śródmiąższu płuc;
- pozytonową tomografię emisyjną (PET), pozwalającą na ocenę przerzutów nowotworu do węzłów chłonnych śródpiersia, ocenę zasięgu nowotworu w ognisku niedodmy i poszukiwanie przerzutów. Badanie PET jest także bardzo pomocne w kwalifikacji pacjentów z nowotworem płuca do leczenia operacyjnego oraz w określaniu obszaru napromieniania w leczeniu radiologicznym;
- badanie MRI - z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (Krawczyk 2015).

W przypadku wykrycia w miąższu płuca pojedynczego guzka o średnicy do 3 cm i nieokreślonym charakterze, wskazane jest zastosowanie procedury zaproponowanej przez *British Thoracic Society*. Została ona przedstawiona na Ryc. 2. Głównymi elementami tej procedury jest ustalenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwo złośliwego charakteru zmiany (Krzakowski 2019).

Ryc. 2. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).



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

Badanie endoskopowe dróg oddechowych (badania bronchofiberoskopowe)

Badanie endoskopowe dróg oddechowych, wykonywane jest za pomocą bronchoskopu. Badanie to pozwala na ocenę zasięgu guza na ekranie monitora, pobranie wycinków do badań histopatologicznych, pobranie popłuczyn oskrzelowych do badania cytologicznego, wykonanie wewnątrzoskrzelowego badania ultrasonograficznego z biopsją okotooskrzelowych węzłów chłonnych (Krawczyk 2015).

Badanie bronchofiberoskopowe u osób z podejrzeniem raka płuca:

- jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego;
- daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego;
- jest pomocne w ocenie zaawansowania raka (Krzakowski 2022).

Badanie laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczenia wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych w tym: stężenia w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH, a także badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań (Krzakowski 2022).

Ocena patomorfologiczna i molekularna

Badania patomorfologicznego w diagnostyce raka płuca mają na celu 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 przetyku (Krzakowski 2022).

Histologiczną klasyfikację niedrobnokomórkowego raka płuca uzupełnia podział według stopnia zróżnicowania, lub inaczej mówiąc, złośliwości histologicznej (ang. *Grade*, G):

- GX – brak możliwości określenia zróżnicowania,
- G1 – zróżnicowanie wysokie,
- G2 – zróżnicowanie umiarkowane,
- G3 – zróżnicowanie niskie,
- G4 – rak niezróżnicowany (PTOK 2022).

Diagnostyka molekularna opiera się na ocenie biomarkerów z użyciem materiału tkankowego i cytologicznego. Alternatywę często stanowi biopsja płynna, która wykorzystuje krążący we krwi wolny od osocza materiał genetyczny (cfDNA). U pacjentów z rakiem płuca o innym typie morfologicznym niż płaskonabłonkowy, niezbędne jest przeprowadzenie oceny ewentualnych zaburzeń w genach *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1*, których obecność stanowi podstawę kwalifikacji do specyficznego leczenia ukierunkowanego:

- *EGFR*: ocenie poddana jest obecność pierwotnych mutacji genu *EGFR*, aktywujących i odpowiadających za odporność, u pacjentów z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ocenę w zakresie eksonów 18.-21. przeprowadza się wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości, która zapewnia wykrycie mutacji z częstością co najmniej 1%,
- *ALK*: ocenę rearanzacji genu *ALK* można przeprowadzić bezpośrednio metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *Fluorescence in situ hybridization*, FISH) i sekwencjonowania następnej generacji (ang. *New generation sequencing*, NGS) lub pośrednio z wykorzystaniem metody immunohistochemicznej (IHC),
- *ROS1*: ocenę rearanzacji genu *ROS1* przeprowadza się metodą FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego *ROS1* metodą IHC (PTOK 2022).

Obecnie, rozszerza się panel badanych markerów predykcyjnych o wykrywanie zaburzeń w genach *BRAF*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *HER2* i *KRAS* (PTOK 2022). Co więcej, jeżeli u chorych

w zaawansowanym stadium choroby planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy ocenić ekspresję białka PD-L1 (ang. *Programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub cytologicznym. U pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym wykonuje się wyłącznie predykcyjny test immunochemiczny w kierunku ekspresji białka PD-L1 a u pacjentów z rozpoznaniem innym niż rak płaskonabłonkowy - wykonuje się ocenę wszystkich markerów predykcyjnych, w tym również ekspresji białka PD-L1 (Ambroziewicz 2020).

Ocena zaawansowania zmian nowotworowych

Według PTOK 2022 diagnostyka powinna opierać się również na ocenie zaawansowania zmian nowotworowych.

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego zmian nowotworowych przebiega w oparciu o skalę TNM, obejmującą ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T, ang. *Tumor*), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, ang. *Node*) oraz narządów, w których mogą być obecne przerzuty odległe (cecha M, ang. *Metastasis*). Pod uwagę bierze się wielkość i lokalizację guza, jego stosunek do okolicznych struktur anatomicznych oraz stan regionalnych węzłów chłonnych (PTOK 2022).

W Tab. 3 przedstawiono badania, które wykonuje się w ramach oceny zaawansowania a w Tab. 4 anatomiczny zasięg nowotworu, oceniany zgodnie z klasyfikacją zaawansowania zmian nowotworowych w płucach opracowaną przez *Union for International Cancer Control (UICC)* w 2017 roku.

Tab. 3. Badania wykonywane w ramach oceny stopnia zaawansowania raka płuca (PTOK 2022).

Ocena	Badania
Ocena guza pierwotnego	<ul style="list-style-type: none"> • badanie RTG, • tomografia komputerowa (rzadziej rezonans magnetyczny), • bronchofiberoskopia, • biopsja przezoskrzelowa („ślepa”, „półślepa” biopsja przezoskrzelowa z użyciem radialnej głowicy ultrasonograficznej, EBUS, EUS), • biopsja przez ścianę klatki piersiowej w celu oceny zmian obwodowych, • kriobiopsja zmian obwodowych, • badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego.
Ocena węzłów chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa (rzadziej rezonans magnetyczny), • bronchofiberoskopia, • mediastinoskopia, • mediastinotomia przymostkowa, • PET-TK (w ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK jest metodą uzupełniającą), • badanie przedmiotowe , • BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, • torakoskopia, • EUS lub EBUS (inwazyjna ocena śródpiersia jest zalecana w przypadku ujemnego wyniku badania PET-TK lub tomografii komputerowej u chorych z rozpoznaniem raka płuca o lokalizacji przywnękowej oraz obwodowej, o ile występuje jedna z następujących cech: (i) guz o średnicy powyżej 3 cm, (ii) brak wychwytu lub bardzo niski wychwyty w guzie pierwotnym, (iii) podejrzenie w badaniu PET-TK lub tomografii komputerowej zajęcia węzłów chłonnych wnetki po stronie guza).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Ocena narządów odległych	<ul style="list-style-type: none"> • ultrasonografia lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, • biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu, • tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (w raku drobnokomórkowym – zawsze; w raku niedrobnokomórkowym – przed planowanym leczeniem radykalnym i w przypadku podejrzenia klinicznego), • scyntygrafia kości (w raku drobnokomórkowym – planowane leczenie skojarzone; w raku niedrobnokomórkowym – podejrzenie kliniczne), • PET-TK (w ocenie układu chłonnego śródpiersia u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK jest metodą uzupełniającą), • BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian.
--------------------------	---

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; EBUS - ultrasonografia przezoskrzelowa (ang. *Endobronchial ultrasonography*); EUS - ultrasonografia przezprzetykowa (ang. *Esophageal ultrasonography*); PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *Positron emission tomography*); RTG – konwencjonalna rentgenografia.

Tab. 4. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control (UICC)* z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).

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

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Cecha	Objawy
N3	przerzuty w przeciwnych węzłach węzłowych lub śródpiersia, przerzuty w węzłach nadobojczykowych.
<i>Przerzuty odległe (ang. Metastasis, M)</i>	
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 jakie opłucnej lub w jamie osierdzia.
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatka piersiową).
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach.

Na podstawie łącznej oceny cech T (ang. *Tumor*), N (ang. *Node*) i M (ang. *Metastasis*), przedstawionych w powyższej tabeli, określa się stopień zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. W zależności od pogrupowania kategorii, wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania nowotworu płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

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

W chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca, odsetek chorych w stopniach I-II wynosi około 25% a odsetek w stopniu III i IV odpowiednio około 35% i 40% (PTOK 2022).

Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku zostały przedstawione w Tab. 5.

Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).

Stopień	Charakterystyka			Metody leczenia
	T (ang. <i>Tumor</i>)	N (ang. <i>Node</i>)	M (ang. <i>Metastasis</i>)	
Rak utajony	TX	N0	M0	-
0	Tis	N0	M0	-
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0	Leczenie operacyjne lub sklerotyczna radioterapia
IA2	T1b	N0	M0	
IA3	T1c	N0	M0	
IB	T2a	N0	M0	

Stopień	Charakterystyka			Metody leczenia
	T (ang. Tumor)	N (ang. Node)	M (ang. Metastasis)	
IIA	T2b	N0	M0	Leczenie operacyjne uzupełnione chemioterapią lub leczeniem celowanym
IIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0	
IIIA	T1a, T1b, T1c T2a T2b T3 T4	N2 N2 N1 N0, N1	M0 M0 M0 M0	Radioterapia lub radiochemioterapia uzupełniona immunoterapią, u wybranych chorych leczenie operacyjne poprzedzone lub uzupełnione chemioterapią, immunoterapią lub leczeniem celowanym
IIIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b, T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0	Radioterapia lub radiochemioterapia uzupełniona immunoterapią
IIIC	T3, T4	N3	M0	Radiochemioterapia lub chemioterapia uzupełniona immunoterapią
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b	Chemioterapia, leczenie celowane, immunoterapia lub leczenie objawowe
IVB	Każde T	Każde N	M1c	

W ostatnich latach w badaniach klinicznych bardzo często posługiwano się klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM. Została ona opublikowana przez *Union for International Cancer Control (UICC)* i *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* w 2010 roku. Badanie rejestracyjne KEYNOTE-091 rozpoczęło się w 2015 roku. Do badania włączano uczestników z NDRP w stopniu IB ($T2a \geq 4$ cm), II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM. Jako czynnik stratyfikacji wykorzystano stopień zaawansowania nowotworu. Podczas prowadzenia badania w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono istotną aktualizację wytycznych dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku. Aby zachować spójność w zakresie kwalifikowalności uczestników i stratyfikacji, zastosowano system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM i kontynuowano go przez całe badanie. Kluczową cechą tej aktualizacji były zmiany w określeniu składowej T (guza pierwotnego) - systemu oceny stopnia zaawansowania, co doprowadziło do migracji w niektórych ogólnych stadiach. **Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB ($T2a = 4$ cm) do IIIB [($T3-4 (>7$ cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM.**¹ Informacje te zostały potwierdzone przez EMA i opisano je w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. Ponieważ w programie lekowym B6

¹ In summary, KEYNOTE-091 enrolled participants with Stages IB ($T2a \geq 4$ cm), II, or IIIA NSCLC under the AJCC 7th edition. This is equivalent to Stage IB ($T2a = 4$ cm) through IIIB [($T3-4 (>7$ cm), N2] under the AJCC 8th edition.

jest zastosowana najnowsza 8 wersja klasyfikacji TNM, to kryteria włączenia do leczenia pembrolizumabem zostały dostosowane tak, aby obowiązywała spójna wersja klasyfikacji.

Zasady klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM oraz porównanie 7 edycji z 8 edycją zostały przedstawione w aneksie 8.2 i 8.3.

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega najczęściej bezobjawowo i w tym okresie może zostać wykryty przypadkowo lub dzięki badaniu przesiewowemu - niskodawkowej TK (Szczeklik 2023). Objawy raka płuc są niespecyficzne i mylone z objawami infekcji dróg oddechowych.

Objawy pojawiające się w trakcie rozwoju raka płuc można podzielić na związane z miejscowym wzrostem guza, będące skutkiem przerzutów odległych oraz objawy ogólnoustrojowe, czyli dotyczące całego organizmu i zespoły paranowotworowe (MP 2023).

Wśród objawów związanych z miejscowym wzrostem można wyróżnić:

- kaszel - występuje u ponad połowy chorych na raka płuc, u palaczy często występuje zmiana charakteru kaszlu;
- duszność;
- ból w klatce piersiowej;
- krwioplucie - poprzez krwioplucie należy rozumieć nie tylko odkrztuszanie krwi, ale również odkasliwanie brunatnej wydzieliny lub krwiście podbarwionego śluzu;
- nawracające zapalenia płuc - mogą być pierwszym objawem raka płuc;
- objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej:
 - tzw. zespół żyły głównej górnej;
 - osłabienie mięśni kończyny górnej, ból barku;
 - miejscowy ból klatki piersiowej;
 - zaburzenia rytmu serca;
 - chrypka;
 - problemy z przetykaniem, czyli dysfagia;
- ból kości, rzadziej złamania patologiczne, czyli złamania kości po bardzo małym urazie, który nie spowodowałby złamania u osoby zdrowej;
- ból głowy, objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi, niedowład połowiczny), zmiany zachowania i osobowości - będące skutkiem przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (mózgu);
- ból w górnej części brzucha (nadbrzuszu), nudności, ubytek masy ciała, w stadium bardzo zaawansowanym żółtaczka, co świadczy o przerzutach w wątrobie;
- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (na szyi) lub nadobojczykowych (nad obojczykami) (MP 2023).

Objawy ogólnoustrojowe, które dotyczą całego organizmu i wskazują na zaawansowanego raka płuc to:

- postępująca utrata masy ciała;
- osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt;
- stan podgorączkowy (MP 2023).

W przypadku osób chorujących na nowotwór płuc mogą również u nich pojawić się tzw. zespoły paranowotworowe (Tab. 6). Objawy te są związane z czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych. Wśród nich można wyróżnić objawy skórne (zapalenie skórno-mięśniowe, twardzina układowa), kostne (palce pałeczkowate) lub inne związane z produkcją przez komórki guza określonych hormonów, np. zespół Cushinga. Zespoły paranowotworowe występują stosunkowo rzadko, ale mogą być nasilone (MP 2023).

Tab. 6. Zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (Szczeklik 2022, Jassem 2021).

Rodzaj zaburzeń	Zespoły
Endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zespół rakowiaka, • hiperkalcemia, • zespół Cushinga, • zespół nadreaktywnego wydzielania wazopresyny.
Nerwowo-mięśniowe	<ul style="list-style-type: none"> • zwyrodnienie kory mózdzku, • zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, • zapalenie wielomięśniowe, • neuropatia obwodowa, • encefalopatia.
Kostne	<ul style="list-style-type: none"> • osteoartropatia przerostowa (palce pałeczkowate).
Naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych, • niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza.
Hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość, • zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego.
Skórne	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie ciemne, • zapalenie skórno-mięśniowe, • twardzina układowa, • toczeń rumieniowaty układowy.

Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród wszystkich nowotworów. Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stopniu choroby - od stanu sprawności i stopnia utraty masy ciała pacjenta w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Ogółem 5 lat przeżywa 10-15% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po całkowitej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, z kolei chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię około 35%. Najgorzej rokującą grupą pacjentów są chorzy na NDRP w IV stopniu zaawansowania, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy (Szczeklik 2023).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Tab. 7. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania (Szczeklik 2023).

Stadium zaawansowana NDRP wg klasyfikacji TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć
I (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	60-80%
II (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	40-50%
III A (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	15-25%
III (pacjenci otrzymujący radio(chemio)terapię)	ok. 20%
IV	b.d.*

*mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy

Dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że względny wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku chorych na NDRP wynosi 23%. Wskaźniki przeżycia w przypadku raka płuc różnią się w zależności od kilku czynników. Obejmują one stadium raka, wiek i ogólny stan zdrowia danej osoby oraz skuteczność planu leczenia. Innym czynnikiem, który może wpływać na wyniki, jest podtyp raka płuc. Względny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla NDRP wynosi 23% dla mężczyzn i 33% dla kobiet. Wskaźnik przeżycia jest również zależny od zasięgu rozprzestrzenienia się nowotworu. W przypadku osób ze zlokalizowanym NDRP, co oznacza, że rak nie rozprzestrzenił się poza płuca, ogólny 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi 65%. Jednak około 70% osób z NDRP diagnozowane jest po tym, jak rozprzestrzenił się poza płuca. W przypadku regionalnego NDRP, co oznacza, że rak rozprzestrzenił się poza płuca do pobliskich węzłów chłonnych, 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi około 37%. Gdy rak rozprzestrzenił się do odległych części ciała, zwanych przerzutowym rakiem płuc, 5-letni względny wskaźnik przeżycia wynosi 9% (Cancer.Net 2023).

Tab. 8. Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeżywających 5 lat, w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu (Cancer.net 2023).

Rodzaj nowotworu	Odsetek 5-letniego przeżycia
Niedrobnokomórkowy rak płuca (ogółem)	23%
Miejscowy niedrobnokomórkowy rak płuca	65%
Regionalny niedrobnokomórkowy rak płuca	37%
Niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami odległymi	9%

W badaniu Goldstraw 2016 przedstawiono odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyszczególnieniem stadiów zaawansowania choroby, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM (ang. *Tumor, Node, Metastasis*). Dane z tej publikacji zostały przedstawione w Tab. 9.

Tab. 9. Odsetek 2-letniego i 5-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyszczególnieniem stadiów zaawansowania choroby, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM (Goldstraw 2016).

Stadium zaawansowania	Odsetek 2-letniego przeżycia	Odsetek 5-letniego przeżycia
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%

Stadium zaawansowania	Odsetek 2-letniego przeżycia	Odsetek 5-letniego przeżycia
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	36%
IIIB	44%	26%
IIIC	24%	13%
IVA	23%	10%
IVB	10%	0%

Jakość życia

Jakość życia pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe jest często dramatycznie niższa niż u osoby zdrowej. Z diagnozą onkologiczną wiążą się niewątpliwie bardzo trudne przeżycia i wielu pacjentów, na różnym etapie diagnozy czy leczenia, doświadcza złości, napięcia, bezsilności i przygnębienia, z którymi nie są w stanie sami sobie poradzić a co często może prowadzić do depresji i stanów lękowych. Na jakość życia ma także wpływ zarówno samo leczenie i związane z nim działania niepożądane i powikłania, jak i objawy choroby (w przypadku nowotworu płuc: duszności, krwioplucie, zmęczenie, ból) oraz zaawansowanie choroby (przerzuty do kości i narządów). Stan pacjenta oraz odczuwalna jakość życia mają wpływ na efektywność podjętej terapii.

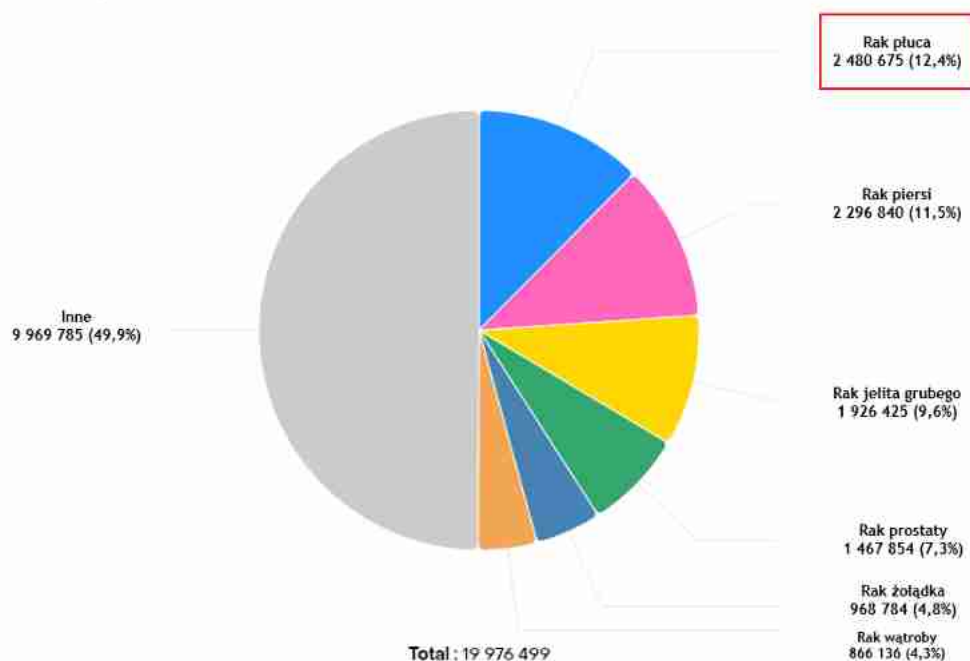
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

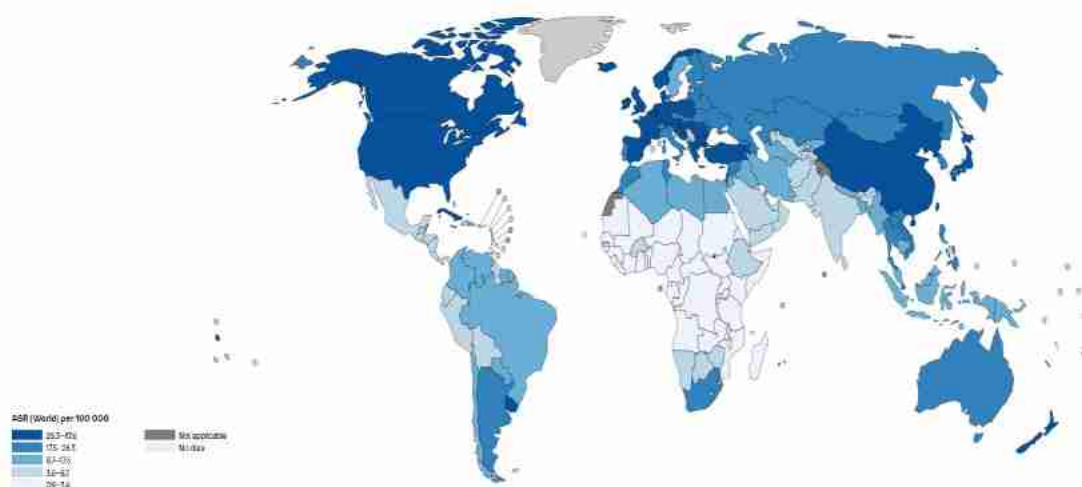
Rak płuca to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych zarówno w Europie jak i na świecie. Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN, która została przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory* pokazują, że w 2022 roku na świecie zarejestrowano około 20 mln przypadków zachorowań na jakikolwiek nowotwór, z czego około 2,5 mln stanowił nowotwór płuc. Nowotwór ten odpowiadał za 12,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 3). Wśród mężczyzn, u których odnotowano wystąpienie nowotworu (około 10 mln przypadków), rak płuca wystąpił u 15,2% z nich. Z kolei wśród kobiet (około 9,7 mln przypadków zachorowań na jakikolwiek nowotwór) u 9,4% z nich zarejestrowano rak płuca (GLOBOCAN 2024). Zapadalność na raka płuca w zależności od kraju została przedstawiona na Ryc. 4.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Ryc. 3. Liczba zachorowań z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).

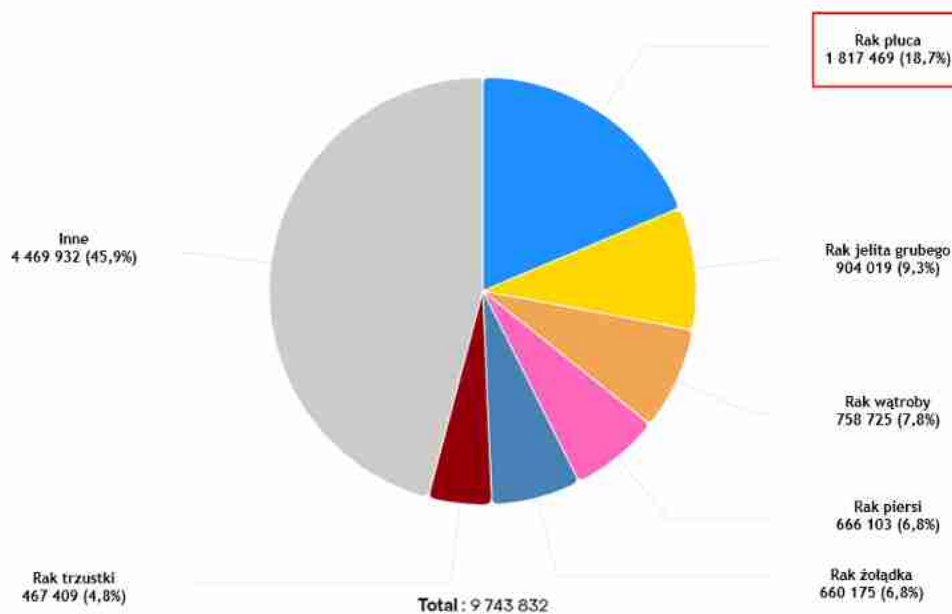


Ryc. 4. Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).



W 2022 roku rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Spośród około 9,7 mln wszystkich zgonów z powodu nowotworu, około 1,8 mln (18,7%) spowodowany był zachorowaniem na raka płuca (Ryc. 5) (GLOBOCAN 2024).

Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).



Według danych z Cancer.Net niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 81% wszystkich zachorowań na raka płuca w Stanach Zjednoczonych. Ogólnie przyjmuje się, że NDRP stanowi od 80% do 85% wszystkich zachorowań na raka płuca. Obecnie czarnoskóre i białe kobiety mają niższe wskaźniki zachorowalności niż mężczyźni. Czarnoskórzy mężczyźni, którzy mają najwyższe wskaźniki zachorowalności na raka płuca, są o około 12% bardziej narażeni na zachorowanie na raka płuca niż biali mężczyźni. Kobiety rasy czarnej są o 16% mniej narażone na raka płuca w porównaniu z kobietami rasy białej (Cancer.Net 2024).

Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że 53% wszystkich osób, u których zdiagnozowano tę chorobę, jest w wieku 70 lat lub starszych. Szacuje się, że 83% przypadków diagnozuje się u osób w wieku 65 lat lub starszych. Mężczyźni są najbardziej narażeni na zdiagnozowanie NDRP w wieku od 80 do 84 lat, podczas gdy większość przypadków u kobiet występuje w wieku od 75 do 79 lat (Cancer.Net 2024).

W Europie w 2022 roku łącznie odnotowano około 4,5 mln zachorowań na jakikolwiek nowotwór. Rak płuca stanowił trzeci co do częstości występowania typ nowotworu. Został on zarejestrowany u 484 306 pacjentów co stanowiło 10,8% wszystkich zachorowań. Rak płuca dwukrotnie częściej był obserwowany u mężczyzn (317 tys.) niż u kobiet (167 tys.). W Europie w 2022 zmarło około 2 mln pacjentów, u których zarejestrowano nowotwór. Wśród tych zgonów, 18,9% z nich spowodowane było przez raka płuca. Ten typ nowotworu był najczęstszą przyczyną zgonów u mężczyzn (251 tys.). Wśród kobiet śmiertelność z powodu zachorowania na raka płuca była dwukrotnie mniejsza (125 tys.) w porównaniu do mężczyzn (GLOBOCAN 2024).

Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 81% przypadków nowotworów płuca), w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Ryc. 6. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Zapadalność				
Ogółem	2 480 675	2 009 347	484 306	484 306
Mężczyźni	1 572 045	1 273 356	317 070	317 070
Kobiety	908 630	735 990	167 236	167 236
Umieralność				
Ogółem	1 817 469	1 472 150	375 569	375 569
Mężczyźni	1 233 241	998 925	251 006	251 006
Kobiety	584 228	473 225	124 563	124 563

*przy założeniu, że NDRP stanowi 81% przypadków nowotworów płuca

Zachorowalność na raka płuca i wskaźniki umieralności są najwyższe w krajach rozwiniętych, a zwłaszcza w Europie Środkowo-Wschodniej a najniższe w słabo rozwiniętych obszarach geograficznych w Ameryce Środkowej, Południowej i w większości Afryki (Duma 2019). Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przygotowanymi przez *The Economist Intelligence* w 2019 roku dla jedenastu krajów Unii Europejskiej, krajem o najniższym wskaźniku zapadalności, chorobowości i śmiertelności jest Szwecja (odpowiednio 21, 32 i 19/100 tys. ludności) a krajem o najwyższym wskaźniku zapadalności i chorobowości jest Holandia (odpowiednio 44 i 79/100 tys. ludności).

Polska odnotowuje wyższy wskaźnik zapadalności (37/100 000), chorobowości (40/100 000) i śmiertelności z powodu nowotworu płuca (39/100 000) w porównaniu do średniej dla całej Europy i dla świata. Ponadto, w Polsce obserwuje się największy współczynnik zgonów spośród wszystkich uwzględnionych krajów europejskich (EIU 2020). Należy podkreślić, iż nie odnaleziono w literaturze odpowiednich wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do wczesnego raka płuca, w szczególności do populacji opisanej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tab. 10. Porównanie standaryzowanych wskaźników epidemiologicznych w 11 krajach Unii Europejskiej na podstawie raportu *The Economist Intelligence* (EIU 2020).

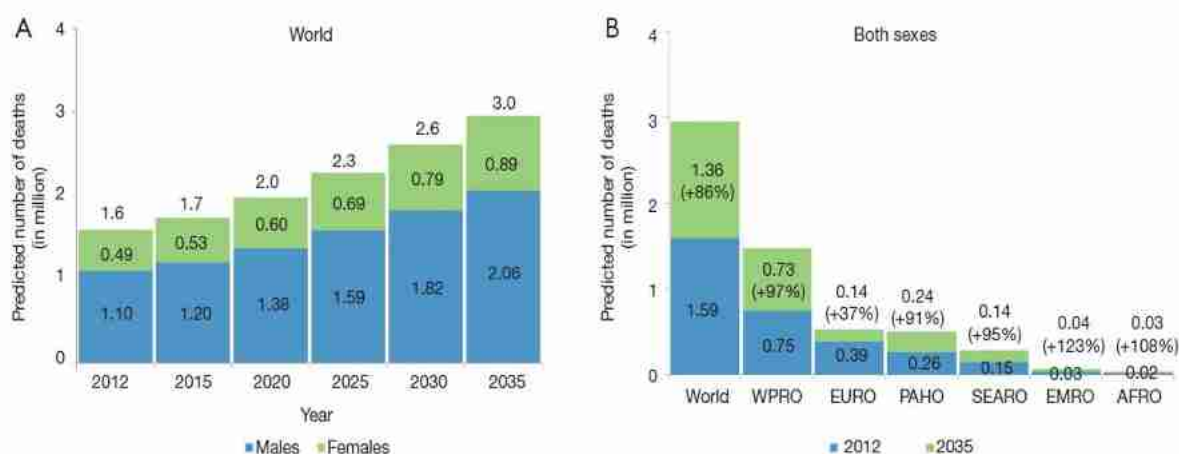
Kraj/region	Zapadalność	Śmiertelność
Austria	33/100 tys. ludności	24/100 tys. ludności
Belgia	37/100 tys. ludności	32/100 tys. ludności
Finlandia	25/100 tys. ludności	20/100 tys. ludności
Francja	34/100 tys. ludności	29/100 tys. ludności
Holandia	44/100 tys. ludności	36/100 tys. ludności
Norwegia	30/100 tys. ludności	22/100 tys. ludności
Polska	37/100 tys. ludności	39/100 tys. ludności
Rumunia	30/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Hiszpania	33/100 tys. ludności	25/100 tys. ludności
Szwecja	21/100 tys. ludności	19/100 tys. ludności
Wielka Brytania	40/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Europa	33/100 tys. ludności	30/100 tys. ludności
Świat	27/100 tys. ludności	24/100 tys. ludności

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

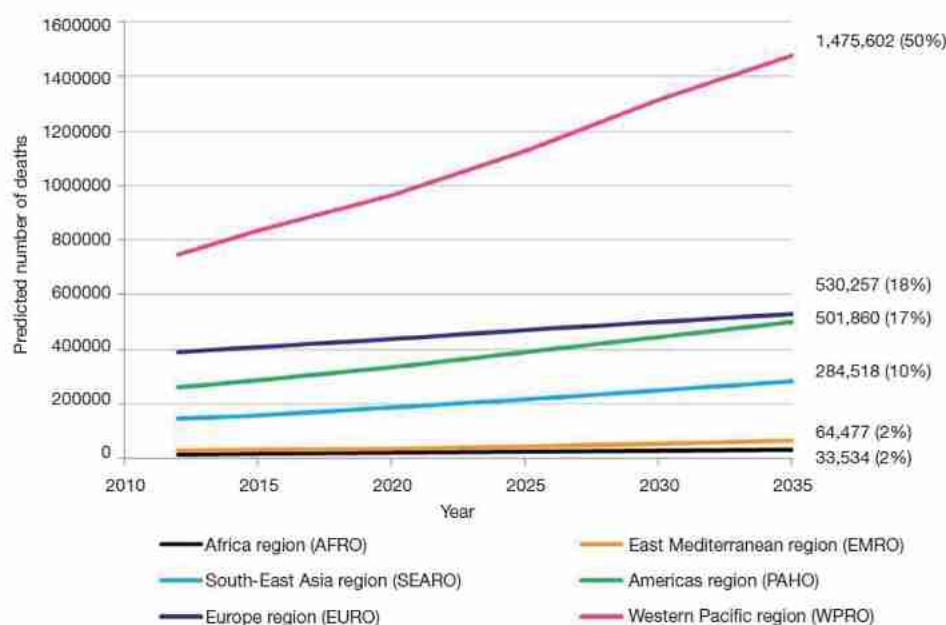
Według szacunków Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) liczba zachorowań na raka w Europie wzrosnie o 22,5% w ciągu najbliższych dwóch dekad. W latach 2022-2045 liczba diagnozowanych nowotworów wzrosnie o 55% na całym świecie, z około 19,9 mln przypadków raka w 2022 roku do 30,9 mln przypadków w 2045 roku. Obecnie około 1 na 5 osób zapada na raka w ciągu swojego życia, a około 1 na 9 mężczyzn i 1 na 12 kobiet umiera z tego powodu. Wraz ze wzrostem zachorowalności na raka wzrosnie również śmiertelność z powodu nowotworów z szacowanych 9,7 miliona osób w 2022 roku do 16,6 miliona osób na całym świecie w 2045 roku (Euronews.health 2024).

Według publikacji Didkowska 2016 światowa zapadalność na raka płuca z 1,6 mln w 2012 roku wzrosnie do 3,0 mln w 2035 roku. Śmiertelność z powodu nowotworu płuc wzrosnie dwukrotnie zarówno wśród mężczyzn (1,1 mln w 2012 roku i 2,1 mln w 2035 roku) jak i wśród kobiet (0,5 mln w 2012 roku i 0,9 mln w 2035 roku) (Ryc. 6). Szacuje się, że około 50% zgonów z powodu raka płuc na świecie wystąpi w zachodnim regionie Pacyfiku, 20% w Europie, 17% w regionach Ameryk i 10% w południowo-wschodnich regionach Azji. W regionie wschodnim Morza Śródziemnego i w regionie Afryki wystąpi około 1-2% zgonów z powodu raka płuca. Szacuje się, że do 2035 r. liczba zgonów z powodu raka płuca wzrosnie na całym świecie o 86% (w porównaniu z 2012 roku). Wzrost jest przewidywany we wszystkich regionach, ale jego skala jest różna (Ryc. 7).

Ryc. 7. Przewidywana liczba zgonów z powodu raka płuc do roku 2035: region Zachodniego Pacyfiku (WPRO); region Europy (EURO); region obu Ameryk (PAHO); region Azji Południowo-Wschodniej (SAERO); region wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego (EMRO); region Afryki (AFRO) (Didkowska 2016).



Ryc. 8. Prognoza zgonów z powodu raka płuc według regionu do roku 2035 (Didkowska 2016).

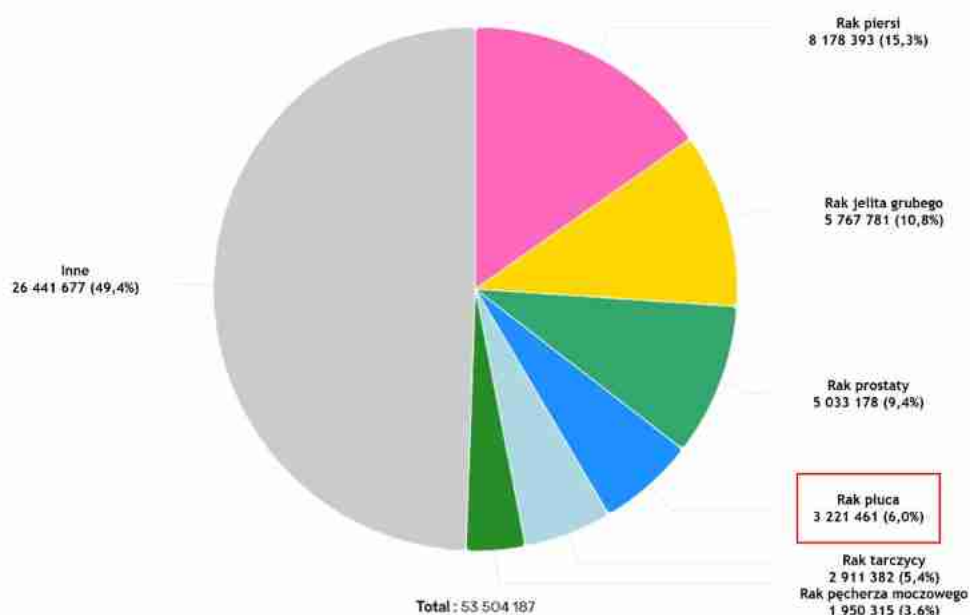


2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie

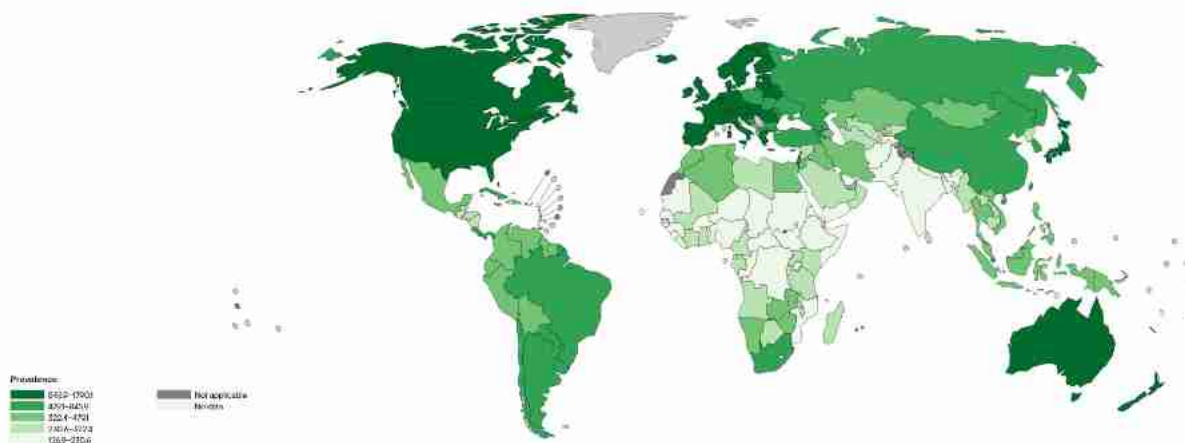
W 2022 roku na świecie, jednoroczna i 3-letnia chorobowość na raka płuca wyniosła odpowiednio 1,3 mln oraz ponad 2,5 mln, co stanowiło 9,1% i 7,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory na świecie. Z kolei 5-letnia chorobowość na raka płuca wyniosła 3,2 mln, co odpowiadało 6,0% wszystkich zachorowań na nowotwór (Ryc. 9). Największa 5-letnia chorobowość obserwowana jest w krajach Ameryki Północnej oraz w Europie oraz Australii (Ryc. 10). Dane dla populacji europejskiej wykazywały podobną tendencję, tj. rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej występujących nowotworów w Europie. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość w Europie w 2022 roku wynosiła odpowiednio 246 tys. (7,0% z wszystkich nowotworów), 479 tys. (5,3% z wszystkich nowotworów) i 610 tys. (4,5% z wszystkich nowotworów) (GLOBOCAN 2024).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).



Ryc. 10. Szacunkowa 5-letnia chorobowość w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako odsetek na 100 tys. ludności, dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (GLOBOCAN 2024).



Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 81% przypadków nowotworów płuca), w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
1-rocznna chorobowość				
Ogółem	1 277 987	1 035 170	245 981	199 244
Mężczyźni	783 326	634 494	156 373	126 662
Kobiety	494 661	400 675	89 608	72 582

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
3-letnia chorobowość				
Ogółem	2 514 730	2 036 931	479 485	388 382
Mężczyźni	1 500 339	1 215 275	297 436	240 923
Kobiety	1 014 391	821 657	182 049	147 460
5-letnia chorobowość				
Ogółem	3 221 461	2 609 383	610 169	494 237
Mężczyźni	1 898 235	1 537 570	374 455	303 309
Kobiety	1 323 226	1 071 813	235 714	190 928

*przy założeniu, że NDRP stanowi 81% przypadków nowotworów płuca

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przygotowanymi przez *The Economist Intelligence* w 2019 roku dla jedenastu krajów Unii Europejskiej, krajami o najniższym wskaźniku chorobowości są Rumunia i Szwecja (32/100 tys. ludności). W Holandii z kolei odnotowano najwyższy współczynnik chorobowości (79/100 tys. ludności) (Tab. 12).

Należy podkreślić, iż nie odnaleziono w literaturze odpowiednich wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do wczesnego raka płuca, w szczególności do populacji opisanej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tab. 12. Standaryzowana pod względem wieku chorobowość na raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej na podstawie raportu *The Economist Intelligence* (EIU 2020).

Kraj/Region	Chorobowość
Austria	67/100 tys. ludności
Belgia	56/100 tys. ludności
Finlandia	47/100 tys. ludności
Francja	49/100 tys. ludności
Holandia	79/100 tys. ludności
Norwegia	66/100 tys. ludności
Polska	40/100 tys. ludności
Rumunia	32/100 tys. ludności
Hiszpania	67/100 tys. ludności
Szwecja	32/100 tys. ludności
Wlk. Brytania	77/100 tys. ludności
Europa	77/100 tys. ludności
Świat	42/100 tys. ludności

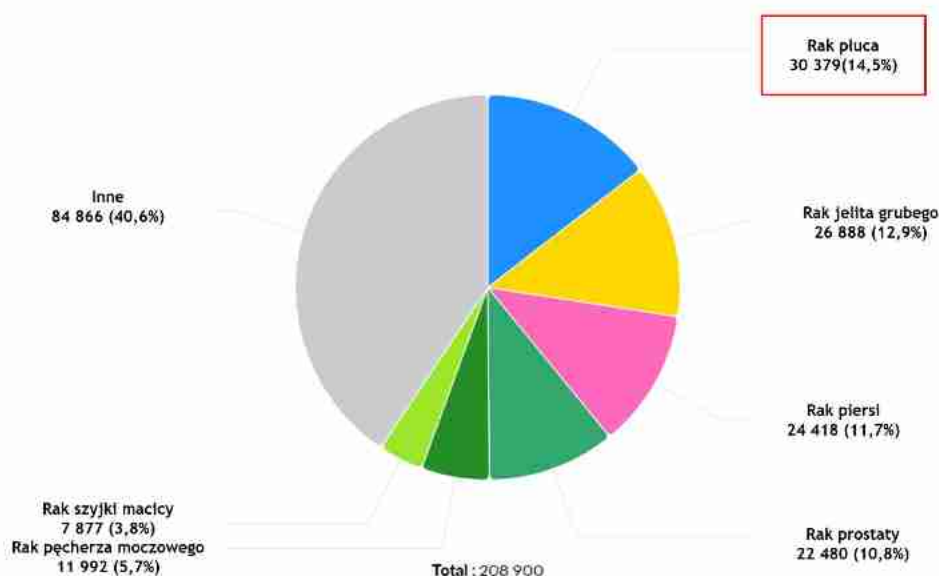
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu w Polsce. W 2018 roku rak płuca stanowił po 16,1% ogółu zachorowań na nowotwory u mężczyzn i kobiet (odpowiednio 13 425 i 7 801 zachorowań rocznie dla mężczyzn i kobiet) oraz był przyczyną 28,2% i 17,6% wszystkich zgonów z powodu nowotworu (15 619 i 8076 zgonów odpowiednio u mężczyzn i kobiet) (PTOK 2022).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN, która została przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory* pokazują, że w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 30 tys. przypadków raka płuca, co stanowi 14,5% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 11). Częściej zachorowanie na rak płuca odnotowano wśród mężczyzn (19 tys.) w porównaniu do kobiet (11 tys.).

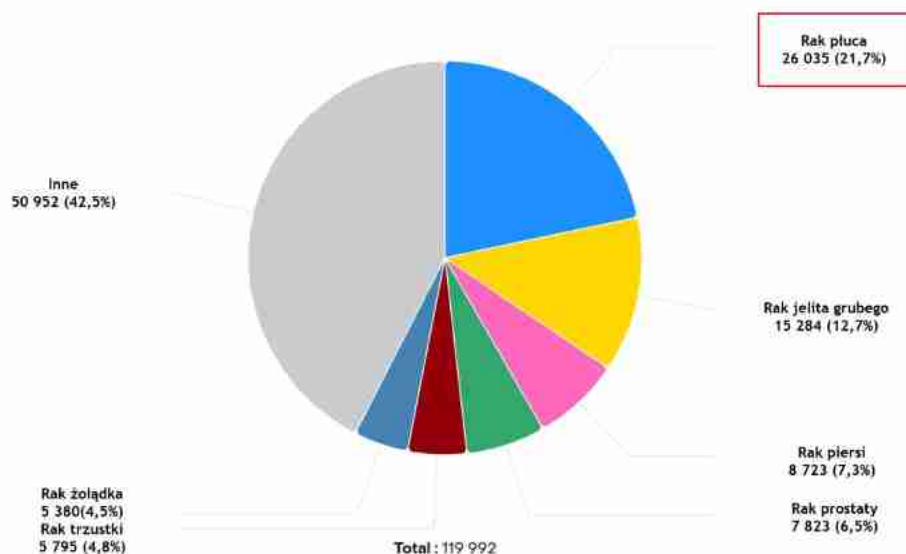
Ryc. 11. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (ogólna populacja) (GLOBOCAN 2024).



Rak płuca w 2022 roku był pierwszy co do liczby częstości zgonów spośród wszystkich nowotworów (21,7% spośród wszystkich nowotworów) (Ryc. 12). Tendencję tą obserwuje się również po uwzględnieniu płci chorego. Zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonu (odpowiednio 17,4% i 25,2%). Mężczyźni znacznie częściej chorują na ten typ nowotworu.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Ryc. 12. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (ogólna populacja) (GLOBOCAN 2024).



Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 81% przypadków nowotworów płuca) w Polsce zestawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	30 379	24 607	26 035	21 088
Mężczyźni	19 206	15 557	16 596	13 443
Kobiety	11 173	9 050	9 439	7 646

*przy założeniu, że NDRP stanowi 81% przypadków nowotworów płuca

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2021 roku odnotowano 20 572 nowych zachorowań (12 332 nowych zachorowań wśród mężczyzn i 8 240 nowych zachorowań wśród kobiet) oraz 20 841 zgonów (13 046 zgonów wśród mężczyzn i 7 795 zgonów wśród kobiet) z powodu raka oskrzeli i płuca (ICD-10: C34) w Polsce. W Tab. 14 przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów od 2015 do 2021 roku. Rokrocznie w latach 2015-2021 odnotowywana była większa liczba zgonów w stosunku do liczby zachorowań oraz wyższa zachorowalność i umieralność u mężczyzn w porównaniu do kobiet (KRN 2024).

Należy podkreślić, iż nie odnaleziono w literaturze odpowiednich wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do wczesnego raka płuca, w szczególności do populacji opisaną kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tab. 14. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc w Polsce w latach 2015-2021 (KRN 2024).

Populacja	Rok						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Liczba zachorowań</i>							
Ogółem	22 561	23 013	22 085	21 945	22 739	19 110	20 572

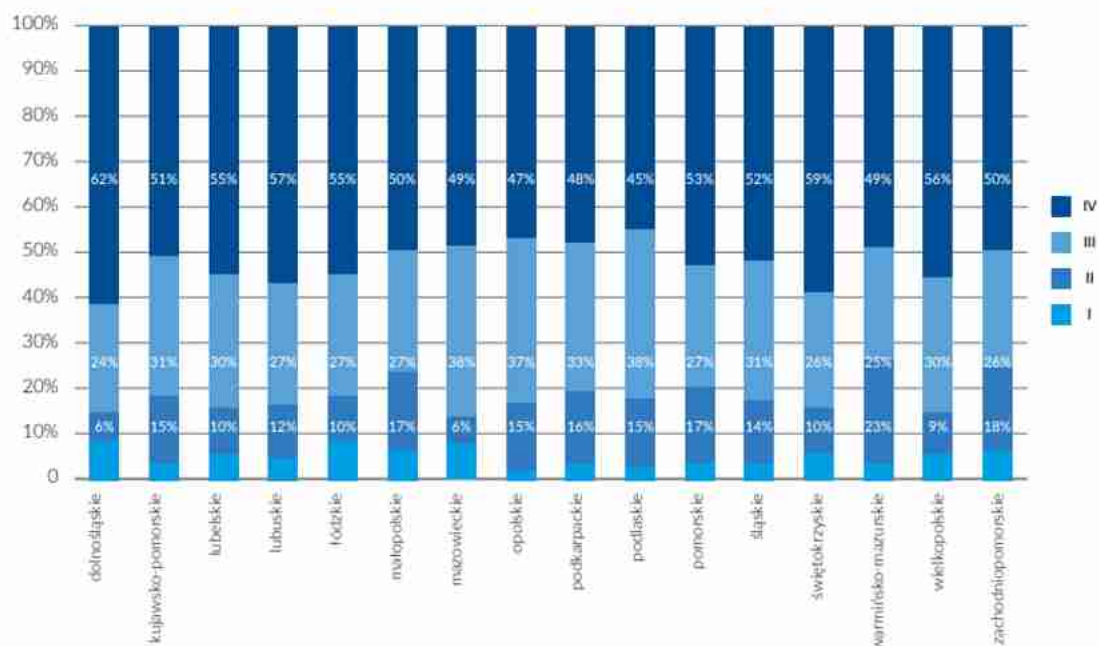
Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Populacja	Rok						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Mężczyźni	14 834	14 995	14 138	13 842	14 099	11 713	12 332
Kobiety	7 727	8 018	7 947	8 103	8 640	7 397	8 240
<i>Liczba zgonów</i>							
Ogółem	23 713	23 812	23 324	23 695	23 107	22 213	20 841
Mężczyźni	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902	14 211	13 046
Kobiety	7 475	7 635	7 825	8 076	8 205	8 002	7 795

Zgodnie z oszacowaniami Ministerstwa Zdrowia, zawartymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych, oszacowanymi w 2015 roku i opartymi na danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów i z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), pacjenci z rozpoznawanym rakiem płuca najczęściej rozpoczynają leczenie w czwartym stopniu zaawansowania choroby. Zachorowalność prognozowana na raka płuca w Polsce, zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych, ma wynieść ponad 32,5 tys. nowych zachorowań w 2029 roku. Szacuje się, że wartość współczynnika umieralności (ang. *Standardized Death Rate, SDR*) na raka płuca w grupie wiekowej powyżej 35. roku życia będzie spadać wśród mężczyzn, a wzrastać wśród kobiet (tu nawet o 80%) (PKMP 2021).

Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych z 2015 roku prezentują strukturę zachorowań na nowotwory w Polsce w 2012 według województw, z uwzględnieniem stadium rozwoju choroby. Nowotwory złośliwe płuc są bardzo późno rozpoznawane w całej Polsce. Pacjenci z rozpoznawanym rakiem płuca, swoje leczenie rozpoczynając będąc w czwartym stadium rozwoju nowotworu (od 45% chorych w woj. podlaskim do 62% w woj. dolnośląskim) (Ryc. 13) (PKMP 2021).

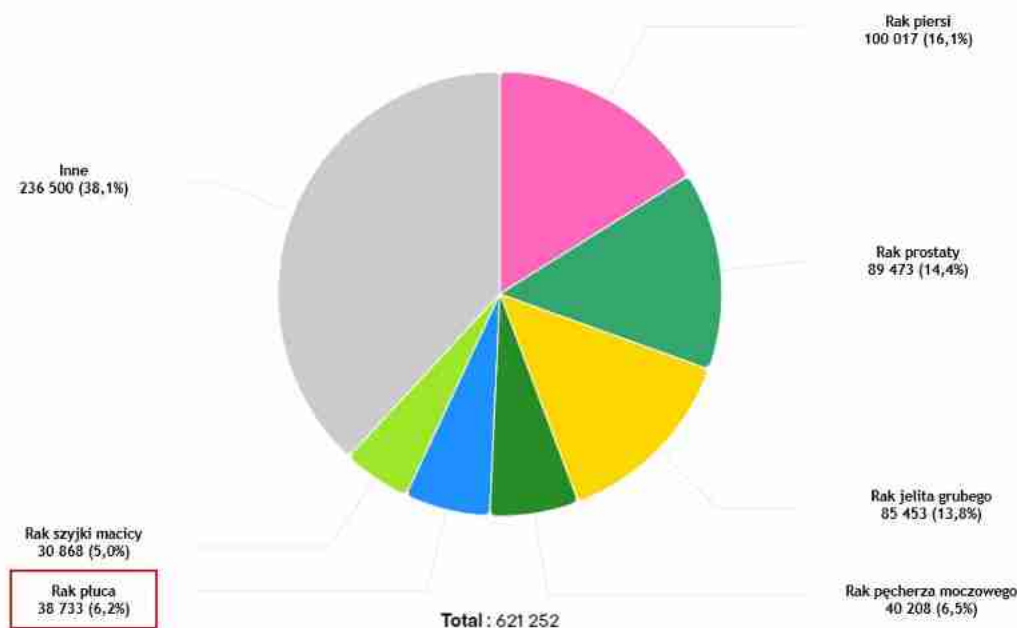
Ryc. 13. Struktura zachorowań na raka płuca w Polsce w 2012 roku z uwzględnieniem stadium zawiązania choroby (PKMP 2021).



2.1.4.4 Chorobowość w Polsce

W 2022 roku w Polsce, jednoroczna i 3-letnia chorobowość na raka płuca (rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku i 3 lat) wyniosła odpowiednio 15 539 oraz 30 395, co stanowiło 9,7% i 7,3% ogólnej liczby chorych na nowotwory w Polsce. Z kolei 5-letnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38 733, co odpowiadało 6,2% wszystkich zachorowań na nowotwór (Ryc. 14) (GLOBOCAN 2024).

Ryc. 14. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).



Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 81% przypadków nowotworów płuca), w Polsce zestawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-rocza chorobowość		
Ogółem	15 539	12 587
Mężczyźni	9 501	7 696
Kobiety	6 038	4 891
3-letnia chorobowość		
Ogółem	30 395	24 620
Mężczyźni	18 088	14 651
Kobiety	12 307	9 969
5-letnia chorobowość		
Ogółem	38 733	31 374
Mężczyźni	22 776	18 449
Kobiety	15 957	12 925

*przy założeniu, że NDRP stanowi 81% przypadków nowotworów płuca

Według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku było 74,7 tys. pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym nowotworu złośliwego płuca (C34 wg ICD-10) lub z rozpoznaniem głównym Z51 i rozpoznaniem współistniejącym raka płuca (dalej: rozpoznanie rak płuca). Było to najwięcej w latach 2013-2019 i o 5,6% więcej niż w roku 2013. W 2019 roku pacjentów objętych programem lekowym było 3,4 tys. (NFZ 2021).

W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu oskrzela i płuca łącznie (ICD-10: C34). Liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w 2021 roku wynosiła 14 949, w ciągu poprzedzających 3 lat - 26 397, 5 lat - 33 740 i 10 lat - 45 264 (KRN 2024). Chorobowość 1-roczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C33-C34, z uwzględnieniem płci oraz NDRP przy założeniu, że stanowi on 81% przypadków nowotworów płuca, przedstawiono w Tab. 16.

Należy podkreślić, iż nie odnaleziono w literaturze odpowiednich wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do wczesnego raka płuca, w szczególności do populacji opisanej kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Tab. 16. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2020 roku (KRN 2024).

Populacja	1-roczną		3-letnią		5-letnią		10-letnią	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	14 949	12 109	26 397	21 382	33 740	27 329	45 264	36 664
Mężczyźni	8 740	7 079	15 043	12 185	18 943	15 344	25 280	20 477
Kobiety	6 209	5 029	11 354	9 197	14 797	11 986	19 984	16 187

*przy założeniu, że NDRP stanowi 81% przypadków nowotworów płuca

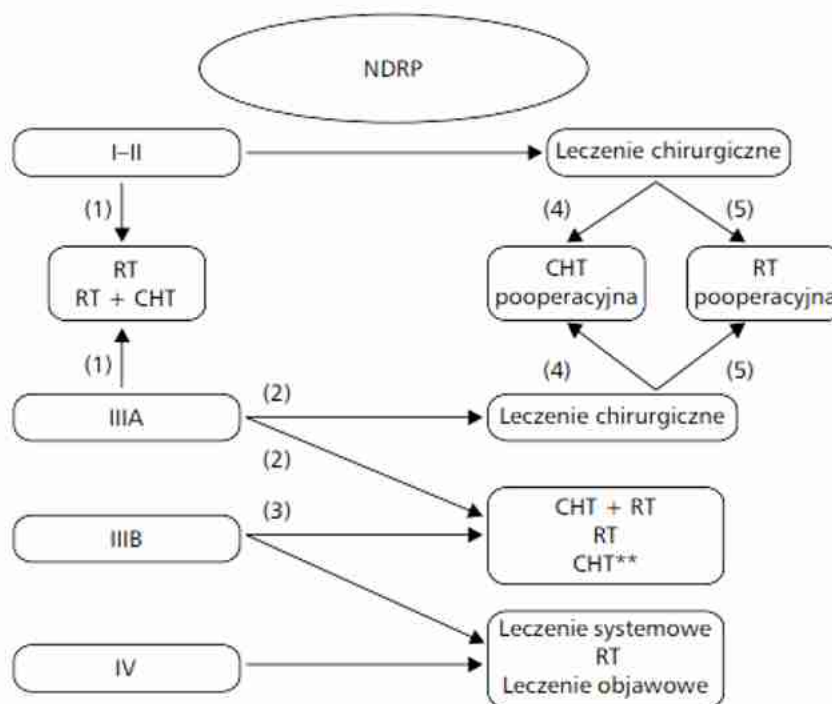
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne

Schemat postępowania terapeutycznego ustala się indywidualnie dla każdego pacjenta w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, diagnostyki obrazowej, onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej. Wybór leczenia zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność narządów i stan ogólny chorego (Szczeklik 2023). Wśród sposobów postępowania można wyróżnić:

- leczenie radykalne, dające szansę na całkowite wyleczenie i stosowane najczęściej we wczesnych stadiach choroby (I i II stopień zaawansowania oraz w niektórych przypadkach stopień IIIA),
- leczenie objawowe, skierowane głównie na zminimalizowanie ilości i natężenia objawów oraz poprawę jakości życia,
- leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia pacjentów bez szansy na wyleczenie (Szczeklik 2023).

Ryc. 15. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).



NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; RT - radioterapia; CHT - chemioterapia; ** tylko u chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do leczenia radioterapią lub radiochemioterapią. (1) - przeciwwskazania ogólne lub brak zgody na leczenie chirurgiczne; (2) – pierwotna resekcja niemożliwa (możliwość zastosowania wstępnej chemioterapii); (3) – T4N2M0; (4) – II-IIIa; (5) – niedoszczętność resekcji lub niewiarygodna ocena cechy pN2.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię i chemioterapię a w zaawansowanym stopniu dodatkowo leczenie systemowe lub leczenie objawowe.

Poniżej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, przedstawiono ogólne zasady leczenia pierwotnego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I-II i IIIA (pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do resekcji) i oraz w stadium IIIA (pacjenci niekwalifikujący się do resekcji) i IIIB.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I-II oraz IIIA (pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)

- Leczenie chirurgiczne

W przypadku, gdy choroba zostanie zdiagnozowana na wczesnym stopniu zaawansowania (I i II stopień oraz u wybranych pacjentów w stopniu IIIA, bez cechy N2, oznaczającej przerzuty do węzłów chłonnych) podstawą leczenia jest doszczętna resekcja mięszu płucnego, która ma na celu usunięcie guza w całości i daje szansę na całkowite wyleczenie. U pacjentów w stopniu IIIA, którzy wykazują obecność cechy N2, operację chirurgiczną można rozważyć jedynie u wybranych pacjentów pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK (pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową) i mediastinoskopii (McElnay 2015). Generalnie do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są pacjenci w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do resekcji mięszu

płucnego wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. Podstawową metodą jest lobektomia, polegająca na wycięciu płata płuca oraz pneumonektomia, w sytuacji, kiedy przeprowadzona lobektomia nie zapewniła doszczętności wycięcia. W obu przypadkach rutynowo wykonuje się usunięcie węzłów chłonnych wewnątrz po stronie operowanej zmiany i węzłów śródpiersia (PTOK 2022, Lim 2010).

- Radioterapia lub chemioradioterapia

Jeżeli istnieją istotne przeciwwskazania bądź pacjent nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne, należy zastosować radykalną radioterapię bądź chemioradioterapię z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie badania PET-TK w dawce 60-66 Gy ale tylko u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i bez ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, u których stwierdzono guz obwodowy o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie zaobserwowano przerzutów do węzłów chłonnych w badaniach obrazowych, sposobem leczenia jest stereotaktyczna radioterapia, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. U pacjentów w stopniu IIIA, u których nie można wykonać doszczętniej resekcji oraz u pacjentów w stopniu IIIB zaleca się chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią lub samą radioterapię (PTOK 2022).

Uzupełniająca, pooperacyjna radioterapia jest wskazana u pacjentów, u których stwierdza się obecność komórek nowotworowych w linii cięcia podczas pooperacyjnego badania histologicznego, ale nie jest zalecana po doszczętniej resekcji nowotworu (margines chirurgiczny wolny od nowotworu – cecha R0) i w przypadku obecności cechy pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. Zaleca się, aby leczenie rozpocząć w ciągu 6. tygodni od operacji (PTOK 2022).

- Chemioterapia

Chemioterapia może być stosowana jako leczenie indukcyjne przed radykalną resekcją chirurgiczną lub jako uzupełnienie operacji chirurgicznej. U pacjentów w stadium IIIB (T4N2M0), niekwalifikujących się do radioterapii lub radiochemioterapii, zaleca się samą chemioterapię. Z kolei u pacjentów, którzy przeszli leczenie operacyjne w przypadku II-III stopnia zaawansowania zaleca się chemioterapię adjuwantową (pooperacyjną, uzupełniającą):

- chemioterapię przedoperacyjną (neoadjuwantową) można rozważyć u pacjentów w IIIA stopniu zaawansowania, którzy nie mają przeciwwskazań do przeprowadzenia lobektomii i są po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych (badania obrazowe i morfologiczne – cecha pN2). Chemioterapia przedoperacyjna obejmuje stosowanie schematu złożonego z cisplatyny w skojarzeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetrekselem. Resekcję chirurgiczną można przeprowadzić po ustąpieniu toksyczności hematologicznej, po około 3. tygodniach od podania ostatniego cyklu chemioterapii pod warunkiem uzyskania potwierdzonej histologicznie lub w badaniu PET-TK całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia (PTOK 2022, Postmus 2017),
- chemioterapia pooperacyjna (adjuwantowa) powinna obejmować schemat 3-4 cykli złożonych z cisplatyny w dawce 80-100 mg/m² w 1. dniu w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25-30 mg/m² w 1. i 8. dniu (częstotliwość co 3 tygodnie). Chemioterapię pooperacyjną można stosować jedynie u pacjentów w bardzo dobrym lub dobrym

stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po resekcji oraz nie mają istotnych przeciwwskazań klinicznych i chorób współistniejących. W przypadku wskazań współwystępujących do uzupełniającej radioterapii można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią. Istotne korzyści płynące z zastosowania chemioterapii adjuwantowej dotyczą wyłącznie pacjentów w II i IIIA stopniu zaawansowania (w tym również pacjentów poddanych pooperacyjnej radioterapii), nie są z kolei związane z płcią i wiekiem oraz histologicznym typem nowotworu (PTOK 2022).

- Rehabilitacja

Rehabilitacja, jako metoda terapeutyczna, jest zalecana pacjentom przed operacją, w celu poprawy wydolności i sprawności istotnych dla obniżenia ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz skrócenia pobytu pacjenta w szpitalu oraz po operacji, w celu zwiększenia siły mięśniowej i złagodzenia objawów zmęczenia, duszności i depresji pacjentów po resekcji mięszu płucnego. Pooperacyjna rehabilitacja powinna uwzględniać fizjoterapię klatki piersiowej, ćwiczenia tlenowe i oporowe, ćwiczenia oddechowe oraz trening mięśni wdechowych. Ćwiczenia tlenowe wykonywane na poziomie 50-70% rezerwy tętna, uzupełnione treningiem oporowym przyczyniają się do zwiększenia wydolności oraz zmniejszenia ryzyka przedwczesnej śmierci (PTOK 2022).

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA (pacjenci niekwalifikujący się do resekcji) i IIIB

- Radioterapia lub radiochemioterapia

Leczenie chirurgiczne można rozważyć wyłącznie u wybranych pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu T4N0 lub T4N1. Pacjenci w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 z rozpoznaniem IIIA stopniem zaawansowania, u których nie można wykonać doszczętnej resekcji chirurgicznej oraz pacjenci w IIIB stopniu zaawansowania powinni otrzymać radykalną radiochemioterapię lub w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii - radioterapię. Co istotne, przytoczony fragment wytycznych odnosi się w całości do chorych nieresekcyjnych i w ten sposób traktuje również całą populację pacjentów w stadium IIIB. Zdaniem Konsultanta Krajowego, wykonywanie resekcji mięszu płucnego nie jest uzasadnione u większości chorych w IIIB stopniu zaawansowania (szczególnie u chorych z cechą N2), jest wykonywane u niewielkiej liczby pacjentów i dlatego traktuje się pacjentów w stadium IIIB jako pacjentów nieresekcyjnych (AWA Opdivo).

Co istotne, zastosowanie radiochemioterapii jest uzasadnione jedynie w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta), u których chemioterapia zastosowana równocześnie z radioterapią umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji (PTOK 2022). Masa nowotworowa w guzie Pancoasta jest zwykle rakiem płuca, chociaż znacząca część jej objętości leży pozapłucnie naciekając elementy ściany klatki piersiowej, korzenie splotu barkowego, nerwy międzyżebrowe, splot gwiaździsty i pień współczulny. Większość guzów Pancoasta ma charakter niedrobnokomórkowego raka w równym odsetku przypadków pod postacią gruczolakoraka i raka płaskonabłonkowego. Guzy Pancoasta, nazywane guzami górnego otworu klatki piersiowej, stanowią 1-3% wszystkich raków płuca (Torakochirurgia).

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym nieresekcyjnym rakiem płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia a leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego braku możliwości równo-

czesnego zastosowania obu metod. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazują, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną radioterapią a równoczesna radiochemioterapia ma większą wartość niż osobne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka ostrego zapalenia przetyku (Auperin 2010). Radiochemioterapię można zastosować wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. W ramach równoczesnej radiochemioterapii z wyboru stosuje się cisplatynę w dawce 75-80 mg/m² (1. dzień) w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100-120 mg/m² (1., 2. i 3. dzień) lub winorelbina w dawce 25 mg/m² (1. i 8. dzień), a u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem niepłaskonabłonkowym – zaleca się cisplatynę w dawce 75 mg/m² (1. dzień) w skojarzeniu z pemetrekselem w dawce 500 mg/m² (1. dzień). W przypadku sekwencyjnej radiochemioterapii można zastosować schematy złożone z cisplatyny i jednego spośród wymienionych leków lub taksoidu (docetaksel w dawce 75 mg/m² – 1. dzień lub paklitaksel w dawce 200 mg/m² – 1. dzień). U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można zastosować karboplatinę (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Kolejne cykle chemioterapii w ramach sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii należy powtarzać w odstępach 21-dniowych (PTOK 2022).

U części pacjentów, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej radiochemioterapii można rozważyć zastosowanie 2-4 cykli chemioterapii poprzedzających radioterapię, przy czym konieczne jest monitorowanie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe. U wybranych pacjentów w wieku powyżej 70 lat, którzy są w bardzo dobrym stanie sprawności i nie mają przeciwwskazań związanych z nieprawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz nie mają poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną chemioterapię i radioterapię. Radioterapię należy rozpocząć w ciągu 2-3 tygodni od zakończenia chemioterapii a w przypadku wystąpienia progresji w trakcie leczenia chemioterapeutycznego należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radioterapię. U pacjentów z upośledzonym stanem sprawności (stopień 2. lub wyższy według skali WHO), z obecnością płynu w jamie opłucnej, ubytkiem masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia, czynnym zakażeniem oraz z współwystępującymi innymi poważnymi chorobami zaleca się zastąpienie radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii leczeniem paliatywnym (PTOK 2022).

Leczenie systemowe

W ramach przeciwnowotworowego leczenia systemowego, inaczej zwanego układowym, można wyróżnić trzy główne sposoby:

- chemioterapię, czyli leczenie cytotoksyczne powodujące śmierć wybranych komórek w całym organizmie,
- hormonoterapię, czyli celowane oddziaływanie na syntezę lub działanie uwolnionych już hormonów, rzadko wywołującą śmierć komórek, ale często powodującą zatrzymanie ich rozwoju,
- leczenie biologiczne, czyli wpływające na działanie układu odpornościowego i ukierunkowane na wybrane cele molekularne.

Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego i cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane), w wyborze którego należy

uwzględnić wiek i stan sprawności pacjentów oraz obecność ewentualnych chorób współwystępujących. W przypadku pacjentów z rakiem niepłatkonabłonkowym należy określić obecność pierwotnych mutacji aktywujących i odpowiedzialnych za oporność w eksonach 18.-21. genu *EGFR*, a w następnie – obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* oraz ekspresji PD-L1 w celu zakwalifikowania pacjentów z rakiem płatkonabłonkowym i niepłatkonabłonkowym do odpowiedniego leczenia immunologicznego (PTOK 2022). W przypadku pacjentów cierpiących na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR* w ramach I linii leczenia zaleca się leczenie z zastosowaniem drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej *EGFR*: afatynibu, dakomitynibu, erlotynibu, gefitynibu lub ozymetrynibu. U pacjentów z rearanżacją w genie *ALK* i *ROS1* obecnie rekomenduje się leczenie z wykorzystaniem doustnego inhibitora kinazy *ALK*: kryztotynibu (*ALK* lub *ROS1*), alektynibu, cerytynibu, brygatynibu (rearanżacja genu *ALK*) lub entrektynibu (rearanżacja genu *ROS1*). Z kolei u pacjentów z mutacją V600E genu *BRAF* (1-1,5% raków niedrobnokomórkowych, najczęściej rak gruczołowy) zaleca się skojarzenie dabrafenibu i trametynibu lub enkorafenibu i binimetynibu (NCCN 2024, Szczeklik 2023).

Drugą grupę leków stanowią przeciwciała monoklonalne blokujące receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligand (PD-L1), tzw. inhibitory punktów kontroli immunologicznej. Leczenie to jest stosowane od razu po rozpoznaniu rozsiewu choroby w I i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii a także uzupełniająco w radykalnej radiochemioterapii u pacjentów z rakiem o miejscowym lub regionalnym zasięgu (Szczeklik 2023).

Leczenie wspomagające

Uzupełnieniem odpowiednio dobranej terapii powinna być skuteczna walka z objawami choroby i działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowanym leczeniem. Wśród leczenia wspomagającego wyróżnia się:

- leczenie bólu przewlekłego: ból przewlekły może być związany z samym występowaniem nowotworu, z przerzutami naciskającymi na okoliczne narządy i nerwy, może być skutkiem ubocznym przyjmowanego leczenia bądź przebytej radioterapii albo może być spowodowany ogólnym wyniszczeniem organizmu. Podstawową metodą leczenia bólu u chorych na nowotwory jest farmakoterapia, która zgodnie z szacunkami jest skuteczna u około 90% chorych. Leczenia farmakologiczne bólu przewlekłego opiera się na drabinie analgetycznej zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia i polega na prostym podziale środków przeciwbólowych na trzy grupy: analgetyki nieopiodowe, stosowane w bólu o umiarkowanym nasileniu (m.in.: aspiryna, ibuprofen, naproksen) oraz leki opiodowe (opioidy) (Krawczyk 2015),
- leczenie zespołu wyczerpania (zmęczenia): zespołem wyczerpania określa utrzymujące się uczucie wyczerpania lub zmęczenia związane z chorobą nowotworową lub przyjmowanym leczeniem przeciwnowotworowym: szacuje się, że występuje u ponad 90% pacjentów poddanych radioterapii i u około 80% pacjentów poddawanych chemioterapii. Zmęczenie to nie ustępuje pod wpływem odpoczynku ani snu. Mimo że objawy zmęczenia uznawane są za bardzo uciążliwe, często nie są przez chorych zgłaszane. Kluczowymi elementami postępowania w przypadku zespołu wyczerpania są modyfikacja stylu życia i sposobu odżywiania oraz zwiększenie częstości aktywności fizycznej i technik relaksacyjnych oraz pomocy psychologicznej. Modyfikację stylu

życia należy przeprowadzić zgodnie z definicją „Reguły 6 E”: edukacja (ang. *education*), oszczędzanie energii (ang. *energy conservation*), ćwiczenia fizyczne (ang. *exercise*), odnawianie energii (ang. *energy restoration*), łagodzenie stresu (ang. *easing stress*) oraz prawidłowe odżywianie (ang. *eating well*) (Krawczyk 2015),

- wsparcie psychologiczne: za emocjonalny stan pacjentów odpowiada psychoonkologia, interdyscyplinarna podspecjalizacja onkologii, która zajmuje się wsparciem pacjentów w różnych stadiach choroby nowotworowe ale także reakcjami emocjonalnymi rodzin i zajmującego się chorym personelu medycznego. Główne formy wsparcia i pomocy to psychoedukacja, wykorzystywanie metod i technik stosowanych w psychoterapii, przeuczenie postaw i obalenie mitów związanych z chorobą nowotworową (Krawczyk 2015),
- wsparcie dietetyczne: podczas leczenia nowotworowego chorzy tracą apetyt, zmienia się ich poczucie smaku a często możliwość przyjmowania pokarmów jest ograniczona, skutkiem czego pacjenci doświadczają utraty wagi i zauważalnych spadków energii. Dieta dla pacjentów onkologicznych powinna być ustalana względem indywidualnych potrzeb i preferencji, uwzględniając: rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu, sposób leczenia, zapotrzebowania na poszczególne substancje odżywcze, zaburzenia metaboliczne, problemy z łaknieniem czy stan zapalny (Krawczyk 2015).

Profilaktyka

Szansę na pięcioletnie przeżycie ma około 52% pacjentów, u których raka płuc rozpoznano we wczesnym etapie guza pierwotnego, bez przerzutów. Szansa ta ulega drastycznemu ograniczeniu do około 3,6%, jeśli nowotwór zdiagnozowano dopiero w fazie rozsiewu / przerzutów odległych (Dela Cruz 2011). Tak złe rokowanie oraz szacunki mówiące o przeważającej liczbie pacjentów, których diagnozuje się w IV stopniu zaawansowania i którzy nie kwalifikują się już do leczenia radykalnego, nakazuje zadbanie o możliwości wczesnego wykrywania i odpowiedniej diagnostyki, chemoprewencji, poprawy efektów leczenia oraz profilaktykę. Działania profilaktyczne w przypadku raka płuca powinny uwzględniać profilaktykę pierwotną, czyli zapobiegającą rozwojowi nowotworu oraz profilaktykę wtórną, której celem powinno być wczesne wykrywanie zmian nowotworowych u osób, u których objawy jeszcze nie wystąpiły (Krawczyk 2015). Z uwagi na fakt, że aktywne palenie tytoniu bądź ekspozycją na dym tytoniowy są główną i niepodważalną przyczyną zapadalności na raka płuca, ogromne znaczenie mogą mieć programy na rzecz zaprzestania palenia (Modlińska 2016).

Podstawowym działaniem profilaktycznym powinno być zapobieganie zarówno czynnemu paleniu, jak i biernemu narażeniu na dym tytoniowy. W latach 70. i 80. Polska była krajem o bardzo wysokim odsetku osób z nałogiem palenia oraz w konsekwencji, wysokiej umieralności z powodu raka płuca wśród mężczyzn (Modlińska 2016). Wprowadzenie kompleksowych działań ograniczających, opartych na wytycznych wydanych przez WHO, spowodowało gwałtowny spadek częstości palenia i doprowadziło do istotnego zmniejszenia zapadalności i umieralności na raka płuca u mężczyzn oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia publicznego populacji polskiej (Jassem 2014). Co istotne, warto zapewnić pomoc w wychodzeniu z nałogu osobom palącym oraz działania antytytoniowe i zwiększające świadomość konsekwencji palenia, skierowane zwłaszcza do młodych ludzi, ponieważ szacunki wykazują, że ponad 90% nałogowych palaczy sięga po pierwszego papierosa już przed ukończeniem 26. roku życia (PTOK 2022).

Okazuje się, że profilaktyka farmakologiczna oraz badania przesiewowe z wykorzystaniem konwencjonalnej rentgenografii ani cytologiczne badanie płwocin prawdopodobnie nie wpłyną na zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca. Większą wartość jako badanie przesiewowe może mieć niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej, co potwierdzają wyniki badania NLST (ang. *National Lung Screening Trial*) wykazujące zmniejszenie o około 20% śmiertelności u chorych z grupy wysokiego ryzyka zachorowania poddanych niskodawkowej tomografii komputerowej w porównaniu z grupą kontrolną badaną rentgenografią (Aberle 2011). Badania przesiewowe u osób z grupy największego ryzyka są finansowane od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych. W 2017 i 2018 roku opublikowano europejskie i polskie zalecenia dotyczące wykonywania badań przesiewowych, których jednak dotychczas w większości krajów europejskich nie wprowadzono (Jonas 2021). W Chorwacji wprowadzono populacyjne badania przesiewowe, a w Polsce, na Węgrzech oraz w Wielkiej Brytanii programy wczesnego wykrywania raka płuca rozpoczęły się w 2020 roku. Zaleca się, aby badania przesiewowe były powiązane z profilaktyką pierwotną oraz uwzględniały ocenę występowania rozedmy i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przez ocenę uwapnienia naczyń wieńcowych (Rzyman 2018). Programy wczesnego wykrywania raka płuca powinny realizować wyskospecjalistyczne ośrodki dysponujące wszystkimi możliwościami rozpoznawania i leczenia oraz odpowiednie zaplecze doświadczonych specjalistów (PTOK 2022).

W wytycznych opublikowanych przez *American College of Chest Physicians* (ACCP) w 2021 roku odniesiono się do badań przesiewowych w kierunku raka płuc (Tab. 17).

Tab. 17. Podsumowanie zaleceń wydanych przez *American College of Chest Physicians* (ACCP) w 2021 roku odniesiono się do badań przesiewowych w kierunku raka płuc (Mazzone 2021).

	Rekomendacja
Zalecenie 1	Bezobjawowym osobom w wieku od 55 do 77 lat, które paliły 30 paczkołat lub więcej i albo kontynuują palenie, albo rzuciły palenie w ciągu ostatnich 15 lat, zaleca się coroczne badanie przesiewowe za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej (silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości).
Zalecenie 2	Osobom bezobjawowym, które nie spełniają kryteriów palenia i/lub wieku określonych w Zaleceniu 1, są w wieku od 50 do 80 lat, paliły 20 paczkołat lub więcej i albo kontynuują palenie, albo rzuciły palenie w ciągu ostatnich 15 lat, sugeruje się coroczne badania przesiewowe za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej (słabe zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości).
Zalecenie 3	W przypadku osób bezobjawowych, które nie spełniają kryteriów palenia tytoniu i/lub wieku określonych w zaleceniach 1 i 2, ale przewiduje się, że będą miały wysokie korzyści netto z badań przesiewowych w kierunku raka płuc na podstawie wyników zwalidowanych obliczeń przewidywania ryzyka klinicznego i szacunków oczekiwanej długości życia lub na podstawie obliczeń uzyskanych w ciągu roku życia, sugeruje się, aby oferować coroczne badania przesiewowe za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej (słabe zalecenie, Umiarkowana jakość danych naukowych).
Zalecenie 4	W przypadku osób, które nagromadziły mniej niż 20 paczkołat palenia lub są w wieku poniżej 50 lat lub powyżej 80 lat, lub rzuciły palenie ponad 15 lat temu i nie przewiduje się, aby miały wysokie korzyści netto z badań przesiewowych w kierunku raka płuc na podstawie przewidywania ryzyka klinicznego lub kalkulatorów uzyskanych w ciągu całego życia, zaleca się, aby nie wykonywać badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej w niskich dawkach (Silne zalecenie, Umiarkowana jakość danych naukowych).
Zalecenie 5	W przypadku osób z chorobami współistniejącymi, które znacznie ograniczają ich oczekiwaną długość życia i niekorzystnie wpływają na ich zdolność do tolerowania oceny wyników badań przesiewowych lub tolerowania leczenia wczesnego stadium wykrytego przesiewowego raka płuca, zaleca się, aby nie wykonywać niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej (silne zalecenie, dane naukowe niskiej jakości).

Zalecenie 6	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej opracowały strategie ustalania, czy pacjenci mają objawy sugerujące obecność raka płuc, tak aby pacjenci z objawami nie uczestniczyli w programach badań przesiewowych, ale zamiast tego otrzymywali odpowiednie badania diagnostyczne, niezależnie od tego, czy pacjent z objawami spełnia kryteria kwalifikacyjne do badań przesiewowych (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 7	Sugeruje się, aby programy badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej o niskiej dawce opracowały strategie zapewniające skuteczne doradztwo i wspólne wizyty decyzyjne przed wykonaniem badania przesiewowego za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 8	Sugeruje się, aby programy badań przesiewowych określały, co stanowi pozytywny wynik testu w niskodawkowej tomografii komputerowej na podstawie wielkości wykrytego guzka płuca litego lub częściowo stałego, z progami dodatniego testu o średnicy 4 mm, 5 mm lub 6 mm (słabe zalecenie, dane naukowe niskiej jakości).
Zalecenie 9	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej opracowywały strategie maksymalizacji zgodności z corocznymi badaniami przesiewowymi i oceną wyników wykrytych w badaniach przesiewowych (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 10	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej opracowały kompleksowe podejście do leczenia guzków płuc, które obejmuje dostęp do multidyscyplinarnej wiedzy specjalistycznej (pulmonologia, radiologia, chirurgia klatki piersiowej, onkologia medyczna i radiologiczna) oraz algorytmy postępowania w przypadku małych guzków litych, większych guzków litych i guzków substałych (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 11	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej opracowały strategie minimalizujące nadmierne leczenie potencjalnie powolnego raka płuca (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 12	Osobom, które obecnie palą i przechodzą niskodawkowe badania przesiewowe za pomocą tomografii komputerowej, zalecamy, aby programy badań przesiewowych zapewniały oparte na dowodach leczenie zaprzestania palenia tytoniu, zgodnie z zaleceniami amerykańskiej Publicznej Służby Zdrowia (silne zalecenie, dowody niskiej jakości).
Zalecenie 13	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej były zgodne z protokołami do wykonywania skanów klatki piersiowej o niskiej dawce promieniowania (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 14	Sugeruje się, aby programy badań przesiewowych tomografii komputerowej o niskiej dawce wykorzystywały ustrukturyzowany system raportowania wyników egzaminów (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 15	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej opracowały strategie kierowania postępowaniem w przypadku guzków innych niż guzki płucne (Ungraded Consensus-Based Statement).
Zalecenie 16	Sugeruje się, aby programy niskodawkowych badań przesiewowych za pomocą tomografii komputerowej rozwijały narzędzia do gromadzenia danych i raportowania, które mogą pomóc w inicjatywach poprawy jakości i raportowaniu do obecnego Krajowego Rejestru (Ungraded Consensus-Based Statement).

Zalecenia Komisji Europejskiej wskazują, że zmniejszenie ryzyka rozwoju raka płuca w odpowiedzi na czynne lub bierne narażenie na tytoń można osiągnąć przez:

- działania legislacyjne dotyczące wyrobów tytoniowych, zwłaszcza w kontekście opakowań, etykiet i składników,
- prowadzenie odpowiedniej polityki podatkowej i zapobieganie nielegalnemu handlowi wyrobami tytoniowymi,
- zaprzestanie reklamowania wyrobów tytoniowych,
- tworzenie przestrzeni wolnych od dymu tytoniowego (PTOK 2022).

W Polsce opracowano Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca za pomocą połączenia prewencji wtórnej z pierwotną, w celu poprawy świadomości dotyczącej rozwoju raka płuca wśród społeczeństwa i personelu ochrony zdrowia na lata 2018-2023. Proponowany program przesiewowy powinien być kompatybilny ze świadczeniami gwarantowanymi w ramach działań Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z Narodowym Programem Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024. W zakresie profilaktyki, program skierowany jest do bezobjawowej subpopulacji polskiej w wieku od 55 do 74 lat z konsumpcją tytoniu na poziomie co najmniej 20 paczkolet. Jeśli obecne są inne czynniki ryzyka to program obejmuje także osoby w wieku od 50 do 74 lat z taką samą konsumpcją tytoniu (PKMP 2021).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia NDRP w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania klinicznego przeprowadzono w dniu 31.05.2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie z zdefiniowaną populacją w niniejszym podrozdziale wyszukiwano rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, którzy są po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji towarzystw naukowych:

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

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku zalecają resekcję mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wewnątrz i śródpiersia jako postępowanie z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-II i IIIA z cechą N1. W zaleceniach tych nie wspomniano o leczeniu chorych za pomocą adjuwantowej immunoterapii. Powodem może być fakt, że ostatnie zalecenia PTOK zostały opublikowane w 2022, a EMA dopuściła do obrotu pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie w 2023 roku.

Według wytycznych ESMO, zabieg chirurgiczny powinien być oferowany wszystkim pacjentom w stadium I i II, którzy są gotowi zaakceptować ryzyko związane z zabiegiem. Adjuwantowa chemioterapia powinna być oferowana pacjentom z wyciętym guzem-węzłem-przerzutami z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIB i III stadium i może być rozważana u chorych z T2bN0, wyciętym guzem pierwotnym w stadium IIA >4 cm. Preferowane jest połączenie

dwóch leków z cisplatyną a gdy podanie cisplatyny nie jest możliwe, karboplatyna jest akceptowaną alternatywą. Najczęściej badanym schematem jest cisplatyna-winorelbina ale możliwe są również kombinacje, takie jak cisplatyna i gemcytabina lub docetaksel lub pemetreksed (tylko w guzach gruczolakoraka). Karboplatyna i paklitaksel są potencjalną opcją chemioterapii dla T2bN0, wyciętego guza pierwotnego w stadium IIA >4 cm.

Wytyczne NICE z 2024 roku przedstawiają zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii nowotworów płuc. Wśród zaleceń są informacje dotyczące osób kwalifikujących oraz niekwalifikujących się do operacji, a także postępowania jakie powinny być podjęte po niej lub zamiast niej. Nie ma z kolei informacji dotyczących zastosowania adjuwantowej immunoterapii w leczeniu populacji docelowej.

W wytycznych NCCN z 2024 roku przedstawiono leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III. Wśród tych rekomendacji wymieniana jest adjuwantowa terapia systemowa. W dyskusji przeprowadzonej przez NCCN została omówiona terapia adjuwantowa. NCCN rekomenduje:

- atezolizumab jako opcję terapii adjuwantowej dla kwalifikujących się pacjentów z całkowicie wyciętym (R0) stadium IIB do IIIA, stadium IIIB (tylko T3, N2) lub NDRP wysokiego ryzyka w stadium IIA i PD-L1 1% lub więcej oraz ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową na podstawie danych z badań klinicznych i zatwierdzenia przez FDA;
- pembrolizumab jako opcję leczenia adjuwantowego po chemioterapii adjuwantowej u kwalifikujących się pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP we wczesnym stadium zaawansowania na podstawie danych z badań klinicznych i zatwierdzenia przez FDA.

W dyskusji NCCN zarekomendował także chemioterapię adjuwantową, a następnie atezolizumab, pembrolizumab lub ozymertynib u kwalifikujących się pacjentów z odpowiednimi biomarkerami, ujemnymi marginesami chirurgicznymi i chorobą w stadium IIB, w tym 1) T1abc-T2a, N1; 2) T2b, N1; lub 3) T3, N0.

W przypadku guzów umiejscowionych w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta) w stadium IIIA (rozszerzenie T4, N0-1), które stają się resekcyjne po przedoperacyjnej jednoczesnej chemioradioterapii, zaleca się resekcję, a następnie chemioterapię, a następnie atezolizumab, pembrolizumab lub ozymertynib, w zależności od statusu biomarkera. Wśród pacjentów ze zmianami w ścianie klatki piersiowej z inwazją T3 i rozszerzeniem T4, chorobą N0-1, ci, którzy są początkowo leczeni chirurgicznie (preferowane), mogą otrzymać chemioterapię, a następnie atezolizumab, pembrolizumab lub ozymertynib w zależności od statusu biomarkera, jeśli marginesy chirurgiczne są ujemne.

NCI w 2024, wśród potencjalnych metod leczenia NDRP w stadium IB, II i IIIA wymieniło adjuwantową immunoterapię, powołując się przy tym na wyniki z badania PEARLS/KEYNOTE-091 (NCT02504372) w którym porównywano skuteczność pembrolizumabu z placebo. Powołano się również na FDA, która zatwierdziła pembrolizumab w monoterapii do leczenia uzupełniającego po resekcji i chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP w stadium IB (T2a \geq 4 cm), II lub IIIA. FDA określa, że pembrolizumab może być stosowany jako terapia adjuwantowa po chemioterapii opartej na platynie, jednak chemioterapia nie była wymagana w ogólnej populacji pacjentów ocenianych w badaniu KEYNOTE-091.

W zaleceniach ASCO z 2021 roku i 2022 roku w celu leczenia NDRP została opisana adjuwantowa terapia systemowa. Adjuwantowy ozymertynib jest zalecany po chemioterapii u pacjentów z guzami z mutacjami *EGFR*, niezależnie od statusu PD-L1. Adjuwantowy atezolizumab jest zalecany u wszystkich pacjentów z PD-L1 \geq 1% po chemioterapii opartej na cisplatinie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami *EGFR*. Pembrolizumab nie został ujęty w zaleceniach.

W Tab. 18 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Należy wspomnieć, że w większości wytycznych tych nie znaleziono rekomendacji ani zaleceń klinicznych, które byłyby powiązane z wnioskowanym wskazaniem, jakim jest: leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, którzy są po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie. Spowodowane to może być tym, że w 2023 roku pembrolizumab otrzymał pozytywną opinię EMA i FDA i jest to nowa metoda terapii, a także faktem, że wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego.

Tab. 18. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z NDRP w IB, II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania którzy są po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p><u>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-II oraz IIIA (chory potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-II i IIIA z cechą N1 (I, A); • Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczędności resekcji (II, A); • U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A); • U chorych z rozpoznaniem raka płuca przed planowanym leczeniem chirurgicznym konieczna jest rehabilitacja (II, A); • U chorych na położonego obwodowo niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do resekcji z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A); • W przypadku chorych w stopniach I-IIIa, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A); • Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczędnej resekcji (III, B); • Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B); • Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina – 3-4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A); • Chemioterapię przedoperacyjną (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B); • Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej lub mediastinoskopii (II, B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). <p><u>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji)* oraz IIIB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B). • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub – w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii – wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60-66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węzły i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej resekcja powinna być poprzedzona radiochemioterapią, a jeśli resekcja jest niemożliwa, powinni oni otrzymać wyłączną radiochemioterapię (III, A). • U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod (I, A). • Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I, A). • Nie ma uzasadnienia stosowania konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A). • U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazane jest stosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem (I, A). <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I - dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz randomizowanych badań klinicznych, II - dowody naukowe uzyskane z dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (nierandomizowane badania kohortowe), III - dowody naukowe uzyskane z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub badań kliniczno-kontrolnych, IV - dowody naukowe uzyskane z doświadczeń klinicznych i/lub ekspertów, opinii.</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i absolutnie użyteczne w praktyce klinicznej, B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej, C - wskazania ustalane indywidualnie.</p> <p>*Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji, nie będą włączani do wnioskowanego programu lekowego.</p>
ESMO 2021 (Europa)	<p>Leczenie wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium I-IIIa)</p> <p><u>Terapia systemowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuwantowa chemioterapia powinna być oferowana pacjentom z wyciętym guzem-węzłem-przerzutami (TNM) 8Tz z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIB i III [I, A] i może być rozważana u chorych z T2bN0, wyciętym guzem pierwotnym w stadium IIA >4 cm [II, B]. Istniejące wcześniej choroby współistniejące, czas od operacji i rekonwalescencja pooperacyjna muszą być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji przez wielodyscyplinarną komisję onkologiczną [V, A]. • W przypadku adjuwantowej chemioterapii preferowane jest połączenie dwóch leków z cisplatyną [I, A]. W badaniach z randomizacją próbowana skumulowana dawka cisplatyny wynosiła do 300 mg/m², dostarczane w trzech do czterech cyklach. • Gdy podanie cisplatyny nie jest możliwe, karboplatyna jest akceptowaną alternatywą [IV, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Chociaż najczęściej badanym schematem jest cisplatyna-winorelbina, możliwe są również inne kombinacje, takie jak cisplatyna i gemcytabina lub do-cetaksel lub pemetreksed (tylko w guzach gruczolakoraka) [II, B]. • Karboplatyna i paklitaksel są potencjalną opcją chemioterapii dla T2bN0, wyciętego guza pierwotnego w stadium IIA >4 cm [IV, B]. <p><u>Leczenie uzupełniające terapiami celowanymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ozymertynib jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa, u których w guzach występują delecja eksonu 19 lub substytucja L858R eksonu 21 genu <i>EGFR</i> [I, A]. <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego stadium (stadium III)</u></p> <p><u>Pooperacyjna radioterapia (ang. <i>postoperative radiotherapy</i>, PORT) po wyciętym niedrobnokomórkowym raku płuca w III stopniu zaawansowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PORT nie jest korzystny dla pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca N2 w stadium III [I, E] i powinien być rozważany tylko w warunkach resztkowej choroby mikroskopowej lub makroskopowej [IV, B]; • W przypadku resekcji mikroskopowego guza resztkowego (R1) (dodatni margines resekcji, ściana klatki piersiowej) należy rozważyć PORT [IV, B]; • Nawet jeśli tacy pacjenci nie zostali włączeni do randomizowanych badań klinicznych, należy rozważyć adiuwantową ChT u pacjentów z resekcją R1 choroby w stadium IIA-IIb-III [V, A]; • W przypadku, gdy zarówno ChT, jak i radioterapia (RT) są podawane po operacji R1, RT można podać przed ChT [V, C]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analzy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności, II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność, III - Prospektywne badania kohortowe, IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne, V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stożek rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane, B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane, C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie, D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane, E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane.</p>
NICE 2024 (Wielka Brytania)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nowotworów płuc (stosowana kwalifikacja TNM v. 8):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć chemioradioterapię u osób z NDRP w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają zabiegu. Zrównoważyć potencjalne korzyści w zakresie przeżycia z ryzykiem wystąpienia dodatkowych toksyczności. [2011] • Należy upewnić się, że wszystkie osoby, dla których leczenie multimodalne jest potencjalnie odpowiednie (chirurgia, radioterapia i chemioterapia w dowolnej kombinacji), zostały ocenione przez onkologa klatki piersiowej i chirurga klatki piersiowej. [2011] • Należy zaproponować chemioterapię pooperacyjną osobom z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i T1a-4, N1-2, M0 NDRP. [2011] • Należy rozważyć chemioterapię pooperacyjną u osób z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i T2b-4, N0, M0 NDRP z guzami o średnicy większej niż 4 cm. [2011]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie w celu uzupełnienia chemioterapii. [2011] • U osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I-II, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, nie należy stosować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym. [2011 r., zmienione w 2019 r.] • Należy upewnić się, że kwalifikujące się osoby mają możliwość szczegółowego omówienia ryzyka i korzyści związanych z chemioterapią uzupełniającą. [2011] • W przypadku osób z operacyjnym NDRP w stadium IIIA-N2, które mogą być operowane i są wystarczająco zdrowe do leczenia multimodalnego, należy rozważyć chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym. [2019] • Należy omówić korzyści i zagrożenia z pacjentem przed rozpoczęciem chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym poprawia czas przeżycia wolny od progresji choroby ○ Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym może poprawić przeżycie całkowite. [2019] • W przypadku osób z NDRP w stadium IIIA-N2, które przechodzą chemioradioterapię i zabieg chirurgiczny, należy upewnić się, że ich operacja jest zaplanowana na 3 do 5 tygodni po chemioradioterapii. [2019] • Multidyscyplinarne zespoły, które zapewniają chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym, powinny mieć doświadczenie w terapii skojarzonej i we wszystkich poszczególnych komponentach. [2019]
NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</u></p> <p><u>Stadium IA (T1abc, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny margines chirurgiczny (R0) - rekomendowana obserwacja • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) - rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia (kategoria 2B) <p><u>Stadium IB (T2a, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny margines chirurgiczny (R0) - rekomendowana obserwacja lub adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) - rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± terapia systemowa lub radioterapia <p><u>Stadium IIA (T2b, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny margines chirurgiczny (R0) - rekomendowana obserwacja lub adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) - rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± terapia systemowa lub radioterapia ± chemioterapia <p><u>Stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny margines chirurgiczny (R0) - rekomendowana adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1) - rekomendowana re-resekcja + terapia systemowa lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) • pozytywny margines chirurgiczny (R2) - rekomendowana re-resekcja + terapia systemowa lub równoległa radiochemioterapia <p><u>Stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywny margines chirurgiczny (R0) - rekomendowana adjuwantowa terapia systemowa lub sekwencyjna chemioterapia i radioterapia do rozważenia • pozytywny margines chirurgiczny (R1) - rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) • pozytywny margines chirurgiczny (R2) - rekomendowana równoległa radiochemioterapia. <p><u>Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie statusu PD-L1, mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i> (stadia IB-IIIa, IIIB [T3, N2]). • alektynib 600 mg dwa razy na dobę przez 24 miesiące <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium II-IIIa lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem rearanżacji <i>ALK</i> (kategoria 1).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib 80 mg dziennie przez 3 lata <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium IB-IIIa lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem mutacji <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub substytucja L858R eksonu 21 genu <i>EGFR</i>), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie. • atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium IIB-IIIa, IIIB (T3, N2) lub NSCLC wysokiego ryzyka w stadium IIA z PD-L1 $\geq 1\%$ i ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. • pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni przez okres do 1 roku <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium IIB-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub stadium IIA wysokiego ryzyka z ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i>, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. ○ U pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa lub IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantowy pembrolizumab + chemioterapię (kategoria 1). <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 - rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>2A - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>2B - rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji;</p> <p>3 - rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji.</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
NCI 2024 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Leczenie adjuwantowe chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p><u>Możliwe leczenia:</u></p> <p><u>Stadium IA i IB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgia; • terapia uzupełniająca (adjuwantowa): <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia uzupełniająca dla pacjentów z guzami IB w dużym stadium; ○ terapia celowana wspomagająca u pacjentów z guzami w stadium IB z mutacjami <i>EGFR</i>; ○ adjuwantowa immunoterapia dla pacjentów z guzami >4 cm w stadium IB; • radioterapia dla pacjentów, którzy nie mogą poddać się operacji lub nie decydują się na operację. <p>Nie wykazano, aby chemioterapia i radioterapia poprawiały przeżywalność u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium I.</p> <p><u>Stadium IIA i IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja z lub bez leczenia uzupełniającego lub neoadjuwantowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ sama operacja; ○ chemioterapia adjuwantowa ○ leczenie celowane adjuwantowe u pacjentów z mutacjami <i>EGFR</i>; ○ immunoterapia adjuwantowa; ○ radioterapia adjuwantowa; ○ chemioterapia neoadjuwantowa, ○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + chemioterapia oparta na związkach platyny; ▪ pembrolizumab + chemioterapia oparta na związkach platyny; ▪ durwalumab + chemioterapia oparta na związkach platyny).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia; • badania kliniczne radioterapii po zabiegu chirurgicznym. <p>Nie wykazano, aby radioterapia adjuwantowa poprawiała wyniki leczenia pacjentów z NDRP w stadium II.</p> <p><u>Stadium IIIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgia z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową; • terapia neoadjuwantowa; <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia neoadjuwantowa; ○ chemioradioterapia neoadjuwantowa; ○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> ▪ niwolumab + chemioterapia na bazie platyny; ▪ pembrolizumab + chemioterapia na bazie platyny; ▪ durwalumab plus chemioterapia na bazie platyny; • terapia adjuwantowa; <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia adjuwantowa; ○ adjuwantowa terapia celowana (dla pacjentów z mutacją <i>EGFR</i>); ○ immunoterapia adjuwantowa; ○ chemioradioterapia adjuwantowa; ○ radioterapia adjuwantowa; • choroba nieoperacyjna: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioradioterapia; ○ radioterapia. <p><u>Stadium IIIB i IIIC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencyjna lub równoczesna chemioterapia i radioterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwiększenie dawki radioterapii w przypadku jednoczesnej chemioradioterapii. ○ Ogólnoustrojowa terapia konsolidująca przed lub po jednoczesnej chemioradioterapii. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoterapia konsolidująca. ▪ Inne ogólnoustrojowe terapie konsolidujące. • Radioterapia. <ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego guza u pacjentów, którzy nie są kandydatami do chemioterapii. ▪ Dla pacjentów wymagających leczenia paliatywnego. • Nowe schematy frakcjonowania (w trakcie oceny klinicznej). • Radiosensybilizatory (NCT02186847) (w trakcie oceny klinicznej). • Metody skojarzone (w trakcie oceny klinicznej). • Włączenie środków celowanych do terapii skojarzonej u pacjentów z guzami z mutacją <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> (RTOG-1306 [NCT01822496]; 11-464 [NCT01553942]) (w trakcie oceny klinicznej). • Adaptacyjna radioterapia z wykorzystaniem oceny odpowiedzi na leczenie w oparciu o pozytonową tomografię emisyjną (RTOG-1106/ACRIN-6697) (w trakcie oceny klinicznej). <p>Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z NDRP w stadium IIIB i IIIC nie odnoszą korzyści z samego zabiegu chirurgicznego i są najlepiej leczeni za pomocą wstępnej chemioterapii, chemioterapii i radioterapii lub samej radioterapii, w zależności od następujących czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Miejsca zajęcia przez nowotwór. ▪ Stan sprawności pacjenta. <p>Większość pacjentów z doskonałym stanem sprawności jest kandydatami do skojarzonej chemioterapii i radioterapii, z następującymi wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wybrani pacjenci z chorobą T4, N0 mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej i zabiegu chirurgicznego, podobnie jak pacjenci z guzami bruzdy górnej. <p>Pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IIIC są kandydatami do badań klinicznych, które mogą prowadzić do poprawy kontroli choroby.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>FDA zatwierdziła pembrolizumab jako pojedynczy środek do leczenia uzupełniającego po resekcji i chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP w stadium IB (T2a \geq4 cm), II lub IIIA. Warto zauważyć, że FDA określa, że pembrolizumab może być stosowany jako terapia adjuwantowa po chemioterapii opartej na platynie. Jednak chemioterapia nie była wymagana w ogólnej populacji pacjentów ocenianych w badaniu KEYNOTE-091.</p>
ASCO 2021 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania III</u></p> <p><u>Operacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z NDRP w stopniu IIIA (N2) można zaproponować terapię indukcyjną, a następnie operację (z terapią uzupełniającą lub bez niej), jeśli spełnione są wszystkie poniższe warunki: (1) Całkowita resekcja (R0) guza pierwotnego i zajętej tkanki chłonnej węzły uważa się za możliwe; (2) w drodze wielodyscyplinarnego konsensusu uznaje się, że węzły chłonne N3 nie są zajęte; (3) Oczekuje się, że śmiertelność okołoperacyjna (90-dniowa) będzie niska (# 5%) (rodzaj: oparty na dowodach; bilans korzyści i szkód; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba). • W przypadku wybranych pacjentów z chorobą T4N0 (ze względu na wielkość lub rozległość) można zaproponować resekcję chirurgiczną, jeśli jest to wykonalne z medycznego i chirurgicznego punktu widzenia, po wielodyscyplinarnej ocenie (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba). • Punkty dobrych praktyk: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zasadniczo nie należy wykluczać pacjentów z NDRP w stopniu III z rozważania operacji przez lekarzy niechirurgicznych. ○ Należy wziąć pod uwagę obecność onkogennych zmian czynników chorobotwórczych, dostępne terapie i charakterystykę pacjenta. ○ W stosownych przypadkach pacjenci i świadczeniodawcy powinni rozważyć włączenie się do badań klinicznych <p><u>Terapia neoadiuwantowa.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące operację powinni otrzymać ogólnoustrojową terapię neoadiuwantową (rodzaj: oparta na dowodach naukowych; korzyść przeważa nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). • Pacjenci z chorobą N2, u których planowana jest resekcja chirurgiczna, powinni otrzymać neoadiuwantową chemioterapię lub neoadiuwantową jednoczesną chemioradioterapię (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; korzyść przewyższa szkody; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). • U pacjentów z resekcyjną chorobą bruzdy górnej należy zastosować neoadjuwantową jednoczesną chemioradioterapię (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <p><u>Terapia adjuwantowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom po resekcji NDRP w III stopniu zaawansowania, którzy nie otrzymali neoadjuwantowego leczenia ogólnoustrojowego, należy zaproponować uzupełniającą chemioterapię opartą na platynie (rodzaj: oparta na dowodach naukowych; korzyść przewyższa szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna); • pacjentom po resekcji NDRP w III stopniu zaawansowania z delecją w eksonie 19. Lub substytucją L858R w eksonie 21. genu <i>EGFR</i> można zastosować uzupełniającą osymertynib po chemioterapii opartej na pochodnych platyny (rodzaj: oparty na dowodach naukowych; korzyść przewyższa szkodę; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna); • w przypadku pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP z zajęciem śródpiersia N2 bez nacieku zewnątrztorbowego, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową na bazie platyny, nie należy rutynowo proponować radioterapii pooperacyjnej (rodzaj: oparty na dowodach; bilans korzyści i szkód; Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaby). <p><u>Jakość dowodów:</u> Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni;</p> <p>Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</p> <p>Bardzo niska - brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub od-wrotnie, 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.</p>
ASCO 2022 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Adjuwantowa terapia systemowa - aktualizacja rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w <u>stadium IB</u> (wielkość guza między 3-4 cm) z mutacją w genie <i>EGFR</i> (delecja eksonu 19 lub substytucja L858R eksonu 21 genu <i>EGFR</i>) rekomenduje się zastosowanie adjuwantu - ozymertynibu (Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna); • Adjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie i/lub atezolizumab nie są zalecane do rutynowego stosowania w tej grupie pacjentów. Pooperacyjna ocena multimodalna, w tym konsultacja z onkologiem medycznym, jest zalecana w celu oceny korzyści i ryzyka terapii adjuwantowych dla każdego pacjenta. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę inne niż stadium zaawansowania nowotworu przy formułowaniu zaleceń dotyczących terapii adjuwantowej, zostały opisane w sekcji dotyczącej adjuwantowej terapii systemowej wytycznych z 2017 r. (Jakość dowodów: pośrednia; Siła rekomendacji: umiarkowana); • <u>Stadia IIA, IIB i IIIA:</u> Adjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie jest zalecana dla wszystkich pacjentów. Adjuwantowy ozymertynib jest zalecany po chemioterapii u pacjentów z guzami z mutacjami <i>EGFR</i>, niezależnie od statusu PD-L1. Adjuwantowy atezolizumab jest zalecany u wszystkich pacjentów z PD-L1 \geq 1% po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami <i>EGFR</i> (Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna). <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Wysoka - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego;</p> <p>Umiarkowana - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni;</p> <p>Niska - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;</p> <p>Bardzo niska - brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub od-wrotnie, 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.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

We wskazaniu refundacyjnym populację docelową stanowią dorośli pacjenci chorzy na nie-drobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, którzy są po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie. Wskazanie to zawężone jest w stosunku do wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu. Poniżej

w Tab. 19 przedstawiono porównanie wnioskowanego wskazania ze wskazaniem rejestracyjnym, które zostało opracowane na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy – PEARLS/KEYNOTE-091.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez EMA w dokumencie EPAR (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024), pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu odzwierciedlają populację pacjentów w stopniu zaawansowania II-III B z cechą N2 (według 8. edycji TNM), zawartej w rejestracyjnym badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 i są opisani następującymi cechami anatomicznymi: wielkość guza >4 cm; lub nowotwory dowolnej wielkości, którym towarzyszy stan N1 lub N2; lub nowotwory naciekające struktury klatki piersiowej (naciekające bezpośrednio opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne z guzem >4 cm; lub guzy >4 cm powodujące niedodmę obturacyjną sięgającą do wnęki; lub guzy z oddzielnymi guzkami w tym samym płacie lub w innym płacie ipsilateralnym, co pierwotny rak płuc.

Tab. 19. Porównanie wskazania wnioskowanego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Parametr	Wskazanie wnioskowane	Wskazanie rejestracyjne
Klasyfikacja TNM	8. wersja klasyfikacji TNM	Opracowane na podstawie 7. wersji klasyfikacji TNM
Stadium zaawansowania choroby	IB, II, IIIA lub IIIB	IB, II lub IIIA
Mutacja <i>EGFR</i>	Brak mutacji	Włączanie do leczenia niezależnie od mutacji
Mutacja <i>ALK</i>	Brak mutacji	Włączanie do leczenia niezależnie od mutacji
Mutacja <i>ROS1</i>	Brak mutacji	Włączanie do leczenia niezależnie od mutacji
Ekspresja PD-L1	Wymagana ekspresja PD-L1 <50%	Włączenie do leczenia niezależnie od ekspresji PD-L1
Chemioterapia uzupełniająca	Wymagana	Niewymagana
Leczenie neoadjuwantowe	Wykluczone	Wykluczone

Populację docelową szczegółowo określają kryteria kwalifikacji do programu lekowego, które zostały opisane poniżej.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

1. rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
2. zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm), II, IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7 cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM);
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;

5. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
6. 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;
7. wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);
8. wiek powyżej 18 roku życia;
9. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
11. czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
12. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
13. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL;
15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie, została wydana 14.09.2023 roku.

Pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym po resekcji i chemioterapii opartej na platynie w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB, II lub IIIA, został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 26.01.2023 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®). W Tab. 20 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN: 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie adjuwantowe osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Populacja docelowa jest szczegółowo określona kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W leczeniu adjuwantowym NDRP produkt leczniczy Keytruda® należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku. [^]
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

CPS - łączny wynik wartości dodatnich (ang. *combined positive score*).

[^]Należy podkreślić, że w ChPL Keytruda czas stosowania terapii jest określony w czasie jako „do jednego roku”. Podania leku obejmują 18 cykli ale liczonych jako co 3 tygodnie (sumarycznie 54 tygodnie - ponad rok). Natomiast w badaniu rejestracyjnym PEARLS/KEYNOTE-091 czas trwania terapii nie był ograniczony czasowo do roku tylko do podania maksymalnej liczby 18 cykli co 3 tygodnie, co zajęło nawet 18,86 miesięcy (SD=0,03-18,86). Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą także od chorych, którzy byli leczeni dłużej niż rok (np. z uwagi na opóźnienia w podaniu leku), zatem zasadne wydaje się być zastosowanie leku przez określoną liczbę cykli a nie przez określony czas.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 21 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 14.09.2023 FDA: 26.01.2023
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem; • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny; • w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych; • w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>Tumour proportion score</i>, TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub reanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych; • w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną. <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>Autologous stem cell transplant</i>, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. <p><u>Rak urotelialny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang.

	<p><i>Combined Positive Score, CPS)</i> z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. <p><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high, MSI-H</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient, dMMR</i>)</u></p> <p><u>Rak jelita grubego (ang. <i>Colorectal cancer, CRC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; ○ leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <p><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; ○ nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <p><u>Rak przetyku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <p><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>Triple-negative breast cancer, TNBC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w le-
--	--

	<p>czeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <p><u>Rak endometrium (ang. <i>Endometrial carcinoma, EC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <p><u>Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma, BTC</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych. <p><u>Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports, PSURs</i>)
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane poniżej i w określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań

niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7 631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. Co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. Co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 22 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Częstości występowania działań niepożądanych określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktyty nibem lub lenwaty nibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często			Infekcje dróg moczowych

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatinibem
Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Niedokrwistość	Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	Niedokrwistość
Często	Trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia, leukopenia	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia
Niezbyt często	Leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Eozynofilia	Eozynofilia
Rzadko	Limfohistocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Reakcja związana z infuzją dożylną [^]	Reakcja związana z infuzją dożylną [^]	Reakcja związana z infuzją dożylną [^]
Niezbyt często	Sarkoidoza [^]		
Rzadko		Sarkoidoza	
Częstość nieznaną	Odrzucenie przeszczepionego narządu litego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy [^]	Niedoczynność tarczycy [^]	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie tarczycy [^] , nadczynność tarczycy [^]	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie tarczycy [^] , nadczynność tarczycy [^]
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie przysadki mózgowej [^] , zapalenie tarczycy [^]	Zapalenie przysadki mózgowej [^]	Zapalenie przysadki mózgowej [^]
Rzadko	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	Zmniejszenie łaknienia
Często	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	Cukrzyca typu 1 [^]	Cukrzyca typu 1 [^]	Cukrzyca typu 1 [^]
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		Bezsenna	
Często	Bezsenna		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy	Neuropatia obwodowa, ból głowy	Ból głowy, zaburzenia smaku

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywnym lub lenwatinibem
Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Letarg, zaburzenia smaku, zawroty głowy	Letarg, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	Zespół miasteniczny [^] , epilepsja	Zapalenie mózgu [^] , epilepsja	Zespół miasteniczny [^] , zapalenie mózgu [^]
Rzadko	Zespół Guillain-Barré [^] , zapalenie mózgu [^] , zapalenie rdzenia kręgowego [^] , zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) [^]	Zespół Guillain-Barré [^] , zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka			
Często	Suchość oczu	Suchość oczu	Suchość oczu
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka [^]		Zapalenie błony naczyniowej oka [^]
Rzadko	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Zapalenie błony naczyniowej oka [^]	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	Zapalenie mięśnia sercowego [^] , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			Nadciśnienie tętnicze
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		Zapalenie naczyń [^]	Zapalenie naczyń [^]
Rzadko	Zapalenie naczyń [^]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Często	Zapalenie płuc [^]	Zapalenie płuc [^]	Zapalenie płuc [^]
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia
Często	Zapalenie jelita grubego [^] , suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego [^] , zapalenie żołądka [^] , suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego [^] , zapalenie trzustki [^] , zapalenie żołądka [^] , suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie trzustki [^] , zapalenie żołądka [^] , owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]	Zapalenie trzustki [^] , owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]	Owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]
Rzadko	Perforacja jelita cienkiego	Perforacja jelita cienkiego	Perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywnym lub lenwatinibem
Często	Zapalenie wątroby [^]	Zapalenie wątroby [^]	Zapalenie wątroby [^]
Rzadko	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych [^]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Świąd [^] , wysypka [^]	Lysienie, wysypka [^] , świąd [^]	Świąd [^] , wysypka [^]
Często	Ciężkie reakcje skórne [^] , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo [^] , wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	Ciężkie reakcje skórne [^] , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, wyprysk	Ciężkie reakcje skórne [^] , zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie
Niezbyt często	Łuszczyca, rogowacenie liśzajowate [^] , grudki, zmiana koloru włosów	Łuszczyca, grudki, bielactwo [^]	Wyprysk, rogowacenie liśzajowate [^] , łuszczyca, bielactwo [^] , grudki, zmiana koloru włosów
Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , ból stawów	Bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , ból stawów	Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn
Często	Zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn, zapalenie stawów [^]	Zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn, zapalenie stawów [^]	Zapalenie stawów [^]
Niezbyt często	Zapalenie pochewki ścięgna [^]	Zapalenie pochewki ścięgna [^]	Zapalenie pochewki ścięgna [^]
Rzadko	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		Ostre uszkodzenie nerek	Zapalenie nerek [^]
Niezbyt często	Zapalenie nerek [^]	Zapalenie nerek [^] , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Zmęczenie, astenia, obrzęk [^] , gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka	Zmęczenie, astenia, obrzęk [^] , gorączka
Często	Objawy grypopodobne, dreszcze	Obrzęk [^] , objawy grypopodobne, dreszcze	Objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktyty nibem lub lenwaty nibem
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy	Zwiększenie aktywności amylazy	

* Częstości występowania działań niepożądanych mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

^ Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrenie)
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka oraz krwotoczne zapalenie żołądka)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 .: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwitły skórne na podłożu toksycznym)
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem
	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy) • bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi) • zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza) • zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym) • zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien) • zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowośródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek) • obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu) 		

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.1.4 Kompetencje personelu

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Szczegóły dotyczące finansowania pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	14 082,64	14 927,60	14 927,60	Bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuc (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0 Pembrolizumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	Tak, szczegółowe dane dotyczące RSS znajdują się w Analizie wpływu na budżet

Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1. rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2. zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy o średnicy ≥ 4 cm), II lub IIIA według klasyfikacji TNM; 3. wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;

	<ol style="list-style-type: none"> 4. przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania; 5. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <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 <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 7. wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowa chemioterapia; neoadjuwantowa lub uzupełniająca radioterapia); 8. wiek powyżej 18 roku życia; 9. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11. czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; 14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
--	--

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabum (Keytruda®) o terapię niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii. Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuc (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2019 roku do dnia 31 maja 2024 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 27 razy (13 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 14 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL), jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło adjuwantowego leczenia osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do leczenia raka: szyjki macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przetyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyniowego kości, raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc pembrolizumabem

Od 2019 roku do dnia 31 maja 2024 r. Agencja oceniła 2 wnioski dotyczące zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniach: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” i „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - Pembrolizumab”.

Prezes Agencji wydał zarówno pozytywną i negatywną opinię do obu wniosków. Prezes opowiedział się za objęciem refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka. Nie zarekomendował jednak refundacji Keytruda® w podanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. W drugim wniosku Prezes opowiedział się za objęciem refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka ale nie zarekomendował refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. Negatywna opinia w przypadku obu wniosków wynikała z dostępności refundowanego leczenia dla pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. Jest to leczenie pembrolizumabem w monoterapii. Ponadto, wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+pemetreksed+platyna w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności.

Dla pembrolizumabu we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc wyszukano dodatkowo oceny AOTMiT w latach poprzedzających 2019 rok. W 2017 roku pembrolizumab

został dwukrotnie oceniony w następującym wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34),”:

- „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34),” w 2017 roku. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, jednocześnie uznając za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda® przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia. Prezes AOTMiT nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”,
- „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” w 2017 roku. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Prezes AOTMiT zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniach opisanych powyżej przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 26.

Oceny AOTMiT dotyczące innych zastosowań pembrolizumabu

Od 2019 roku do dnia 31 maja 2024 r., Agencja oceniła łącznie 27 wniosków dotyczących zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniach innych niż leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Łącznie 19 z 27 ocenionych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT/Prezesa Agencji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 10 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego w leczeniu raka: piersi, jelita grubego, przetyku, nerki, płuc (2 wnioski), szyjki macicy, urotelialnego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych (Tab. 26). W wydanych pozytywnych rekomendacjach odwołano się głównie do skuteczności pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 9 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w leczeniu: raka miedniczki nerkowej, raka trzustki, raka płaskonabłonkowego tchawicy, pierwotnie opornego chłoniaka śródpiersia z komórek B, raka drobnokomórkowego płuca, raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnionym, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda[®]) we wskazaniach ocenianych dotychczas przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 26.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka płuc substancjami innymi niż pembrolizumab

Od 2019 roku do dnia 31 maja 2024 roku w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła:

- 1-krotnie cemiplimab (Libtayo[®]),
- 2-krotnie niwolumab (Opdivo[®]),
- 3-krotnie niwolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy[®]),
- 2-krotnie atezolizumab (Tecentriq[®]),
- 1-krotnie durwalumab (Imfinzi[®]).

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował cemiplimab ze względu na podobną skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do pembrolizumabu. Łącznie czterokrotnie pozytywnie oceniony został także niwolumab i niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, ponieważ wykazywał lepszą skuteczność w odniesieniu do przeżycia całkowitego w porównaniu do chemioterapii. Atezolizumab otrzymał pozytywną rekomendację ze względu na jego lepszą skuteczność w porównaniu do najlepszego postępowania objawowego (ang. *best supportive care*, BSC). Durwalumab także otrzymał pozytywną rekomendację od Prezesa Agencji, ponieważ wykazywał lepszą skuteczność od placebo.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania innych metod leczenia raka płuc we wskazaniach ocenianych dotychczas przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 26. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 \geq 50%. Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego - wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej. Dalszą część zażółcono.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 \geq 50%. Analiza ekonomiczna wykazała, że (zażółcono), stosowanie pembrolizumabu (zażółcono) w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii. Rada stoi na stanowisku, iż leczenie chorób nowotworowych przy pomocy kosztownych terapii, w szczególności immunoterapii, winno podlegać okresowej ocenie pod względem efektywności klinicznej i ekonomicznej. Każdy program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikacje.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 \geq 50%.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 \geq 50%. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 \geq 50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii. W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnio-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>skowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby; • wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych; • wprowadzenie (zażółcenie). <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo, przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostęp-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(zażółcone). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda® (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda®, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczy możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>nego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 ≥50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii. Mając na uwadze fakt, że pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 roku</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda® przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zaleca się do stosowania: pemetreksed w raku nieptłaskonabłonkowym, docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1) (ESMO 2016 i 2017, NCCN 2017, ASCO 2017). W analizach wnioskodawcy, jako komparatory, uwzględniono docetaksel oraz pemetreksed, ponieważ niwolumab i atezolizumab nie są w Polsce finansowane. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda®, a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu. Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda® (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu. Wyniki wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksemlem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetreksedem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie stosującej pembrolizumab była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy docetakselu i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla medianu okresu obserwacji 13,1 miesiąca). Natomiast przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 miesiąca w grupie pembrolizumabu i 4,1 miesiąca w grupie docetakselu dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 miesiąca. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</p>

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

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu. W dniu 23 lipca 2024 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku powyższego przeglądu nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące adjuwantowego leczenia osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny zostało zarejestrowane przez EMA stosunkowo niedawno, tj. 14.09.2023 roku.

Kanadyjska agencja *Canada's Drug Agency* (CADTH) zleciła recenzję zwrotu kosztów dla leku Keytruda® we wskazaniu leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB (T2a 4 cm), II lub IIIA i wskaźnikiem PD-L1 w surowicy wynoszącym 50%, u których przeprowadzono całkowitą resekcję i chemioterapię opartą na platynie.

Niemiecka agencja *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) od 1 maja 2024 rozpoczęła ocenę korzyści pembrolizumabu w nowym obszarze zastosowań, jakim jest niedrobnokomórkowy rak płuc, terapia adjuwantowa o wysokim ryzyku nawrotu po resekcji, po wcześniejszej chemioterapii. Wyniki tej analizy mają pojawić się w połowie października 2024 roku.

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomic* (NCPE) również zaleciła przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności pembrolizumabu we wskazaniu leczenia adjuwantowego dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w porównaniu z obecnym standardem leczenia,

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii. W Tab. 27 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych danych.

Tab. 27. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB (T2a 4 cm), II lub IIIA i wskaźnikiem PD-L1 w surowicy wynoszącym 50%, u których przeprowadzono całkowitą resekcję i chemioterapię opartą na platynie.	Aktualnie trwa przegląd zwrotu kosztów.
G-BA 2024 (Niemcy)	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc, terapia adjuwantowa o wysokim ryzyku nawrotu po resekcji, po wcześniejszej chemioterapii	W dniu 1 maja 2024 rozpoczęła się procedura oceny korzyści dla substancji czynnej pembrolizumab w nowym obszarze zastosowań: niedrobnokomórkowy rak płuc, terapia adjuwantowa o wysokim ryzyku nawrotu po resekcji, po wcześniejszej chemioterapii. Publikacja ocen korzyści i rozpoczęcie procesu składnia uwag pisemnych ma rozpocząć się 1 sierpnia 2024 roku, a rozstrzygnięcie oceny świadczeń ma ukazać się w połowie października 2024 roku.
NCPE 2024 (Irlandia)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności pembrolizumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C34 są:

- w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:
 - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGRF: afatynib (Giotrif®), ozymertynib (Tagrisso®),
 - inhibitory ALK/ROS1: kryzotynib (XALKori®), entrektynib (Rozlytrek®), alektynib (Alecensa®), brygatynib (Alunbrig®), lorlatynib (Lorviqua®),
 - inhibitory KRAS: sotorasib (Lumykras®),
 - inhibitor angiogenezy: nintedanib (Vargatef®),
 - inhibitor immunologiczny punktu kontrolnego CTLA-4: ipilimumab (Yervoy®),
 - przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-1: pembrolizumab (Keytruda®), cemipilimab (Libtayo®), niwolumab (Opdivo®),

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

- przeciwciała monoklonalne przeciwko ligandowi PD-L1: atezolizumab (Tecentriq®), durwalumab (Imfinzi®);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34:
 - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
 - pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
 - inhibitory TKI *EGFR* pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP dorosłych pacjentów 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).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 28. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2024).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Afatinibum							
Giotrif, tabl. Powl., 20 mg	28 szt.	05909991083397	5 953,50	6 310,71	4 207,14	Bezpłatny	0
Giotrif, tabl. Powl., 30 mg	28 szt.	05909991083434	5 953,50	6 310,71	6 310,71	Bezpłatny	0
Giotrif, tabl. Powl., 40 mg	28 szt.	05909991083465	5 953,50	6 310,71	6 310,71	Bezpłatny	0
Alectinibum							
Alecensa, kaps. Twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22 826,62	24 196,22	24 196,22	Bezpłatny	0
Atezolizumabum							
Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	17 643,23	18 701,82	18 701,82	Bezpłatny	0
Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	12 350,25	13 091,27	13 091,27	Bezpłatny	0
Brigatinibum							
Alunbrig, tabl. Powl., 180 mg	28 szt.	07038319119956	17 567,28	18 621,32	18 621,30	Bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. Powl., 30 mg	28 szt.	07038319119970	2 927,88	3 103,55	3 103,55	Bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. Powl., 90 mg	28 szt.	07038319119963	8 783,64	9 310,66	9 310,65	Bezpłatny	0
Alunbrig, tabl. Powl., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	07038319119987	17 567,28	18 621,32	16 293,64	Bezpłatny	0
Cemiplimabum							
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	18 543,60	19 656,22	19 656,22	Bezpłatny	0
Crizotinibum							
XALKori, kaps. Twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	13 940,42	14 776,85	14 776,85	Bezpłatny	0
XALKori, kaps. Twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	17 425,53	18 471,07	18 471,06	Bezpłatny	0
Durvalumabum							
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	9 828,00	10 417,68	10 417,67	Bezpłatny	0
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	2 358,72	2 500,24	2 500,24	Bezpłatny	0
Entrectinibum							
Rozlytrek, kaps. Twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	4 794,92	4 794,92	5 082,61	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Rozlytrek, kaps. Twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	28 769,49	30 495,67	30 495,67	Bezpłatny	0
Ipilimumabum							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	13 622,90	14 440,28	14 162,90	Bezpłatny	0
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	54 491,61	56 651,61	56 651,61	Bezpłatny	0
Lorlatinibum							
Lorviqua, tabl. Powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	20 007,72	21 208,19	21 208,19	Bezpłatny	0
Lorviqua, tabl. Powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	15 005,79	15 906,14	15 906,14	Bezpłatny	0
Nintedanibum							
Vargatef, kaps. Miękkie, 100 mg	120 szt.	05909991203894	9 743,12	10 327,71	10 327,71	Bezpłatny	0
Vargatef, kaps. Miękkie, 100 mg	60 szt.	05909991203887	6 192,00	6 563,52	5 163,86	Bezpłatny	0
Vargatef, kaps. Miękkie, 150 mg	60 szt.	05909991203900	9 288,00	9 845,28	7 745,78	Bezpłatny	0
Nivolumabum							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	6 388,86	6 772,19	6 772,18	Bezpłatny	0
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2 555,54	2 708,87	2 708,87	Bezpłatny	0
Ozymertynibum							
Tagrisso, tabl. Powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	24 840,00	26 330,40	13 165,20	Bezpłatny	0
Tagrisso, tabl. Powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	24 840,00	26 330,40	26 330,40	Bezpłatny	0
Pembrolizumabum							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14 082,64	14 927,60	14 927,60	Bezpłatny	0
Sotorasibum							
Lumykras, tabl. Powł., 120 mg	240 szt.	08715131024895	53 317,44	55 477,44	55 477,44	Bezpłatny	0
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	272,46	272,46	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	42,36	42,36	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	108,18	108,18	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,34	15,07	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	180,88	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990450015	24,62	26,10	15,07	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,65	45,22	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	147,68	135,66	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	198,05	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990776733	45,36	48,08	45,22	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990776740	138,78	147,11	135,66	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	24,30	25,76	15,07	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	184,68	195,76	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,42	44,42	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,06	108,18	108,18	Bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,33	15,07	Bezpłatny	0
Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990958535	71,28	75,56	75,56	Bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990958481	9,03	9,57	7,56	Bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990958504	42,12	44,65	37,78	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990838745	8,64	9,18	7,56	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990894772	62,64	66,40	66,40	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990838769	42,12	44,65	37,78	Bezpłatny	0
Doxorubicinum							
Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990983018	1 462,86	1 550,63	1 064,66	Bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990851393	45,36	48,08	38,92	Bezpłatny	0
Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3 580,20	3 795,01	3 795,01	Bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909991104344	540,00	572,40	526,60	Bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909991104320	135,00	143,10	131,65	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991104313	27,00	28,62	26,33	Bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909991104337	270,00	286,20	263,30	Bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990796397	124,20	131,65	131,65	Bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990796373	24,84	26,33	26,33	Bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909991029869	248,40	263,30	263,30	Bezpłatny	0
Erlotinibum							
Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991417680	702,00	744,12	744,12	Bezpłatny	0
Erlotinib Zentiva, tabl. powl., 150 mg	30 szt.	05909991417697	1 053,00	1 116,18	1 116,18	Bezpłatny	0
Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. 5 ml	05909990776115	20,52	21,75	16,00	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. 10 ml	05909990776214	41,04	43,50	32,00	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. 20 ml	05909990776313	82,08	87,00	63,99	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. 2,5 ml	05909990776016	12,31	13,05	8,00	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909991233297	30,13	31,94	31,94	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991233303	60,37	63,99	63,99	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991198121	20,52	21,75	16,00	Bezpłatny	0
Gefitynibum							
Gefitinib Alvogen/Gefitinib Zentiva, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05350586001683	864,00	915,84	915,84	Bezpłatny	0
Gefitinib Accord, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05909991400781	1 078,92	1 143,66	915,84	Bezpłatny	0
Gefitinib Sandoz, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	07613421021696	1 080,00	1 144,80	915,84	Bezpłatny	0
Gemcitabinum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990976089	81,00	85,86	85,86	Bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 2 ml	05909990976072	17,82	18,89	18,89	Bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909990976102	162,00	171,72	171,72	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990871032	102,60	108,76	94,45	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990870998	27,00	28,62	18,89	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990871049	205,20	217,51	188,90	Bezpłatny	0
Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	127,65	115,34	Bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	230,68	230,68	Bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum							
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 15 ml	05055565731345	162,00	171,72	145,39	Bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 2 ml	05055565731321	21,60	22,90	19,39	Bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05055565731352	270,00	286,20	242,32	Bezpłatny	0
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05055565731338	54,00	57,24	48,46	Bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 15 ml	05909990796946	137,16	145,39	145,39	Bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 2 ml	05909990726943	20,30	21,52	19,39	Bezpłatny	0
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990796953	216,00	228,96	228,96	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990726950	44,82	47,51	47,51	Bezpłatny	0
Lanreotidum							
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4 446,96	4 713,78	4 713,78	Bezpłatny	0
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2 676,62	2 837,21	2 514,16	Bezpłatny	0
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3 557,78	3 771,24	3 771,24	Bezpłatny	0
Methotrexatum							
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990333936	378,00	400,68	300,51	Bezpłatny	0
Metotrekstat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909991333447	283,50	300,51	300,51	Bezpłatny	0
Octreotidum							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,79	29,72	Bezpłatny	0
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,34	14,86	Bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	560,76	594,40	594,40	Bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1 121,53	1 188,82	1 188,82	Bezpłatny	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1 682,28	1 783,22	1 783,22	Bezpłatny	0
Paclitaxelum							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	53,46	53,46	Bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	71,43	71,43	Bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,90	20,61	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	143,10	143,10	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	114,48	68,69	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	154,55	103,04	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,34	20,61	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	343,44	206,07	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 16,7 ml	05909990840274	64,80	68,69	68,69	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990840267	25,38	26,90	20,61	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990840281	145,80	154,55	154,55	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	274,75	274,75	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	77,27	77,27	Bezpłatny	0
Pemetrexedum							
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	128,52	136,23	136,23	Bezpłatny	0
Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	642,60	681,16	681,16	Bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05055565768969	646,92	685,74	685,74	Bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05055565768952	128,52	136,23	136,23	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05055565768976	1 294,92	1 372,62	1 372,62	Bezpłatny	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991444174	645,84	684,59	684,59	Bezpłatny	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991444167	129,06	136,80	136,80	Bezpłatny	0
Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	05909991444181	1 293,84	1 371,47	1 371,47	Bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07613421047023	646,92	685,74	685,74	Bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	07613421047016	128,52	136,23	136,23	Bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 40 ml	07613421047030	1 294,92	1 372,62	1 372,62	Bezpłatny	0
Topotecanum							
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909990984756	70,20	74,41	74,41	Bezpłatny	0
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909990984770	280,80	297,65	297,64	Bezpłatny	0
Vincristini sulfas							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909990669493	35,89	38,04	30,60	Bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990669523	144,33	152,99	152,99	Bezpłatny	0
Vinorelbinum							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	516,08	229,00	Bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2580,38	1145,00	Bezpłatny	0

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	179,52	133,25	Bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	269,27	199,88	Bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	228,96	228,96	Bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1 080,00	1 144,80	1 144,80	Bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,34	22,90	Bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	171,72	114,50	Bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,90	22,90	Bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	114,48	114,48	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	133,25	133,25	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	199,88	199,88	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	533,02	533,00	Bezpłatny	0

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

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

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

Dla omawianej interwencji (pembrolizumab - Keytruda®) komparator będzie stanowić placebo/brak leczenia.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym jest leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (według 8 edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym, do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii. Wskazanie to zawężone jest w stosunku do wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda®: „pembrolizumab w monoterapii stosowany jest w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny”.

Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach:

- programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuc (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. należą:
 - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGRF: afatynib (Giotrif®), ozymertynib (Tagrisso®);
 - inhibitory *ALK/ROS1*: kryzotynib (Xalkori®), entrektynib (Rozlytrek®), alektynib (Alecensa®), brygatynib (Alunbrig®), lorlatynib (Lorviqua®);
 - inhibitory *KRAS*: sotorasib (Lumykras®);
 - inhibitor angiogenezy: nintedanib (Vargatef®);
 - inhibitor immunologiczny punktu kontrolnego CTLA-4: ipilimumab (Yervoy®);
 - przeciwciała monoklonalne przeciwko PD-1: pembrolizumab (Keytruda®), cemipilimab (Libtayo®), niwolumab (Opdivo®);
 - przeciwciała monoklonalne przeciwko ligandowi PD-L1: atezolizumab (Tecentriq®), durwalumab (Imfinzi®);
- katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34:

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

- karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
- pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- inhibitory TKI *EGFR* pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu NDRP dorosłych pacjentów 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).

Pośród wszystkich leków refundowanych w ramach programu lekowego B.6. tylko ozymertynib (Tagrisso®), atezolizumab (Tecentriq®) oraz durwalumab (Imfinzi®) są stosowane we wczesnym stadium rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuca (tj. w przypadku braku przerzutów).

Ozymertynib (Tagrisso®) jest obecnie refundowany w ramach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.). Wnioskowany pembrolizumab wskazany jest u pacjentów z NDRP bez mutacji w genie *EGFR* oraz tych, którzy są po całkowitej resekcji oraz po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Powyższy argument wskazuje, że ozymertynib nie powinien być rozważany jako komparator dla pembrolizumabu.

Atezolizumab (Tecentriq®) jest refundowany w ramach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza większą lub równą 50%. Wnioskowany pembrolizumab wskazany jest u pacjentów z NDRP u których ekspresja PD-L1 jest mniejsza niż 50%. Świadczy to o tym, że atezolizumab nie jest odpowiednim komparatorem dla pembrolizumabu.

Durwalumab (Imfinzi®) jest refundowany u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP w stadium III po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Wnioskowany pembrolizumab wskazany jest u pacjentów z NDRP u chorych na NDRP po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Powyższy argument wskazuje, że durwalumab nie powinien być rozważany jako komparator dla pembrolizumabu.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, chorzy na NDRP w stadium zaawansowania I, II oraz niektórzy w stadium III, po resekcji guza pierwotnego powinni otrzymać chemioterapię pooperacyjną (uzupełniającą), opartą najczęściej na cisplatynie połączonej z winorelbina, która jest zalecanym leczeniem dla pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II i III (PTOK 2022, ESMO 2021, NICE 2024). W badaniu rejestracyjnym PEARLS/KEYNOTE-091 chemioterapia adjuwantowa nie była obowiązkowa, ale rozważano ją u pacjentów z chorobą w stadium IB i zdecydowanie ją rekomendowano dla pacjentów w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. Uczestnicy bez wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej mieli otrzymać pierwsze badane leczenie w ciągu 12 tygodni od operacji. Uczestnicy, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą mieli otrzymać nie więcej niż cztery cykle chemioterapii rozpoczęte w ciągu 12 tygodni od operacji i otrzymać pierwsze badane leczenie co najmniej

3 tygodnie, ale nie więcej niż 12 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii. Z grupy osób, które leczone były terapią adjuwantową, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową otrzymało 86% pacjentów, a w grupie placebo chemioterapię adjuwantową przeszło również 86% pacjentów.

Mając na uwadze fakt, że w badaniu prawie wszyscy pacjenci otrzymali chemioterapię adjuwantową jako kolejną metodę leczenia uzupełniającego po resekcji guza, a po niej otrzymali terapię adjuwantową opierającą się na podaniu pembrolizumabu, a dodatkowo we wnioskowanym programie lekowym wymagana jest przebyta chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny to chemioterapia adjuwantowa nie jest potencjalnym komparatorem, ponieważ jest stosowana na wcześniejszym etapie leczenia.

W przypadku stadium IIIB wytyczne praktyki klinicznej sugerują, że leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub – w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii – wyłączna radioterapia. Wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w I-II oraz IIIA (bez cechy N2) stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego, zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, zaleca się radykalną radioterapię lub radiochemioterapię. Ponieważ są to metody wykorzystywane w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji, a we wnioskowanym programie lekowym kryteria włączenia obejmują chorych już po radykalnej resekcji i dodatkowo jedno z kryteriów włączenia obejmuje wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego) to radiochemioterapia nie stanowi technologii alternatywnej dla pembrolizumabu.

Wytyczne PTOK 2022 wskazują, że pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji. Również inne wytyczne praktyk klinicznych nie rekomendują stosowania pooperacyjnej radioterapii wśród pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i podają, że powinna ona być rozważana tylko w warunkach resztkowej choroby mikroskopowej lub makroskopowej (ESMO 2021, NCCN 2024). Wytyczne ASCO 2021 podają, że nie ma danych, które wspierałyby rutynowe stosowanie pooperacyjnej radioterapii u pacjentów z całkowicie resekcyjnym N2, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową opartą na platynie. Również NCI w 2024 podało, że na chwilę obecną nie wykazano, aby radioterapia poprawiała przeżywalność u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium I i II. W związku z tym, że wytyczne praktyk klinicznych nie rekomendują stosowania pooperacyjnej radioterapii u pacjentów z całkowicie usuniętym guzem z ujemnymi marginesami chirurgicznymi (R0), a w badaniu rejestracyjnym PEARLS/KEYNOTE-091 pacjenci włączeni do badania byli po całkowitej resekcji guza R0 (podobnie jak we wnioskowanym programie lekowym), tym samym wyklucza to radioterapię z roli potencjalnego komparatora dla pembrolizumabu.

Na podstawie powyższych informacji, najbardziej odpowiednim komparatorem, z którym można porównać produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego wskazania, wydaje się być placebo/brak leczenia.

5 Efekty zdrowotne

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

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

W 2023 roku, Komisja Europejska zatwierdziła pembrolizumab w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Decyzja Komisji Europejskiej została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego fazy 3 KEYNOTE-091, znanego również jako PEARLS/KEYNOTE-091. W badaniu oceniano Keytruda® w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym pacjentów z NDRP, u których występuje wysokie ryzyko (stadium IB [T2a \geq 4 centymetry], II lub IIIA według 7 wersji klasyfikacji TNM) nawrotu po całkowitej resekcji, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 guza, którzy mogli lub nie mogli otrzymać chemioterapii adjuwantowej zgodnie z zaleceniami lekarza (MERCK 2023).

Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS), będące standardowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących raka płuc, choć prosty w pomiarze, wymaga lat obserwacji i zależy od zastosowanych kolejnych linii leczenia. Dlatego zastępcze punkty końcowe, które umożliwiają wcześniejszą ocenę efektów leczenia, można uznać za predyktory długoterminowych wyników przeżycia (FDA 2022, Mauguen 2013). Pośrednie punkty końcowe, takie jak przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), zostały wykorzystane jako główne punkty końcowe skuteczności w badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji, a także w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (West 2022).

W praktyce klinicznej wykazano również, że rzeczywiste przeżycie wolne od choroby (ang. *real-world disease-free survival*, rwDFS) ma istotnie dodatnią korelację z OS w całkowicie wyciętym NDRP (West 2023).

Ponowna analiza dużej próby pacjentów w 2 poprzednich metaanalizach z wykorzystaniem danych z badań klinicznych (7 626 pacjentów w 24 randomizowanych badaniach klinicznych w leczeniu adjuwantowym) wykazała silną ważność DFS jako zastępczego punktu końcowego dla OS wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową na poziomie badania, a bardzo dobra korelacja między DFS i OS została zgłoszona na poziomie indywidualnego pacjenta (Mauguen 2013).

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Analiza SEER-Medicare wykorzystująca dane z lat 2007-2019 od pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IB-III A (7. edycja AJCC) wykazała statystycznie istotną korelację między rwDFS a OS (współczynnik ryzyka HR=0,58; 95%CI: 0,54; 0,62; p< 0,001) (West 2023).

W retrospektywnym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym z wykorzystaniem danych z elektronicznej dokumentacji medycznej z bazy danych ConcertAI Patient360 u pacjentów z NDRP w stadium IB-III A (6. lub 7. edycja AJCC), którzy przeszli całkowitą resekcję przed 1 marca 2016 r. z co najmniej 5-letnią obserwacją, pacjenci z wyższym stadium choroby w momencie rozpoznania mieli konsekwentnie gorszy rwDFS i OS w różnych punktach orientacyjnych (np. 1, 3 lub 5 lat) po operacji (West 2022).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

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

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 29) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 29. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

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

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny w porównaniu do braku leczenia.

Wnioskowane jest objęcie refundacją monoterapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Intencją jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego Pembrolizumabem. Wniosek refundacyjny dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem tj. zarówno przed- jak i po zabiegu chirurgicznym, wg badania KEYNOTE-671, został już przedłożony do Ministra Zdrowia w ramach jednego programu lekowego. Chorzy z wczesnym rakiem płuca, bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1* z poziomem ekspresji PD-L1 <50% obecnie nie mają dostępu do żadnej celowanej opcji leczenia. Terapia adjuwantowa pembrolizumabem pozwoli uzyskać pełne spektrum dostępu do immunoterapii stosowanej z zamiarem wyleczenia raka płuca.

Co istotne podkreślenia – terapia pembrolizumabem uzyskała najwyższą możliwą ocenę „A” w skali ESMO-MCBS, przeznaczoną jedynie dla terapii stosowanych z intencją wyleczenia nowotworu. Ocenę „A” otrzymało dotychczas 47 terapii przeciwnowotworowych, w tym jedynie 6 stosowanych w leczeniu radykalnym raka płuca (ESMO-MCBS).

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

Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Placebo/brak leczenia
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby (DFS), • przeżycie całkowite (OS). Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane dowolnego typu, • działania niepożądane dowolnego typu.

Proprietary

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania pierwotne,• badania wtórne.

8 Aneks

8.1 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT

Tab. 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Finansowanie w ramach program lekowego			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 39/2024 z dnia 25 kwietnia 2024 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: W publikacji Schadendorf 2024 przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS na korzyść pembrolizumabu dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji z tej publikacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości ≤ 4 mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy <5, bez limfocytów naciekających guz. Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie - KEYNOTE-716, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Dodatkowo brakuje publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Leczenie dostępne w programie lekowym B.59 przeznaczone jest do leczenia pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania. Dla pacjentów w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV dostępne opcje terapeutyczne obejmują niwolumab; pembrolizumab; niwolumab w skojarzeniach z ipilimumabem oraz relatlimabem; wemurafenib z kobimetynibem; dabrafenib z trametynibem; enkorafenib z binimetynibem. Pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III bez przerzutów odległych mogą skorzystać z leczenia uzupełniającego niwolumabem; pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem, a w populacji z przerzutami - z leczenia uzupełniającego niwolumabem. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (pembrolizumab) opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo (rozumianym jako podawanie soli fizjologicznej, bez żadnego aktywnego leczenia; PLC) w trwającym badaniu KEYNOTE-716. Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia wolnego od nawrotu (HR 0,62) i wykrycia przerzutów odległych (HR 0,59). Analiza podgrup sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem guzkowym</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			czerniaka, ze stwierdzonym owrzodzeniem guza oraz obecnym naciekim limfocytowym. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy (OR 28); zapalenia przysadki (OR 26); nadczynności tarczycy (OR 19).
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 r.</p> <p>Rekomendacja nr 12/2024 z dnia 7 lutego 2024 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak szyjki macicy (ICD-10: C53)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC), w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826. Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc., w porównaniu do 16,5 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. w porównaniu do 8,2 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej. Wykazano przewagę PEMBR + SoC nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od stosowania bewacyzumabu.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki badania KEYNOTE-826 wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie PEM + SoC vs SoC w 39 miesięcznym okresie obserwacji wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy; 28,6 msc. PEM+SoC vs 16,5 msc. SoC; niższe ryzyko zgonu o 40%), a także przeżycia wolnego od progresji (I rzędowy punkt końcowy; 10,5 msc. PEM+SoC vs 8,2 msc. SoC). W krótszym okresie obserwacji 17,2 msc. dla PEM+SoC została osiągnięta mediana PFS (PEM+SoC 10,4 mies. vs. SoC 8,2 mies.). Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak nerki (ICD-10: C64)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie Stanowiska: W badaniu KEYNOTE 564 wykazano istotnie statystycznie dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym i w 30. miesięcznym okresie obserwacji. Wskazano również na stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także mając na uwadze fakt, iż populacja z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotychczasowym postępowaniem jest obserwacja), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w sytuacji spełnienia określonych warunków.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-564 wykazano istotnie statystyczną przewagę PEM vs PLC dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeżycie wolne od choroby. Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu oraz, niedojrzałość wyników tego badania, które nie zostało jeszcze zakończone. Ograniczeniem analizy jest także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS, a także brakiem danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem nerki. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata), wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w ocenianym przypadku.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p>	Rak piersi (ICD-10: C50)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT		<p>przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.</p>	<p>Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Dowody z badań klinicznych wskazują zatem, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Natomiast nie ma dowodów, że stosowanie PEM wpływa na przeżycie całkowite. Prognozowanie opłacalności ocenianej technologii jest wysoce niepewne, również w kontekście braku różnic IS w punkcie końcowym: przeżycie całkowite.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak piersi (ICD-10: C50)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: W badaniu KEYNOTE-355 wykazano przewagę PEM+CHT vs PLC+CHT dla pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oraz drugorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania odpowiedzi. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z przyjętego przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 r.</p> <p>Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod określonym warunkiem, celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie pembrolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano znamienne przewagę PEM względem SoC w zakresie PFS. Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 r.</p> <p>Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak przetyku (ICD-10: C15)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z eks-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, pod określonym warunkiem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przetyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca wykazano przewagę PEM względem PLC w zakresie OS. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przetyku i PD-L1 CPS \geq 10.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		presją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej obecnie cenie jest zbyt wysoki i niepewny. Ze względu na interes publiczny, zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, określenie czasu leczenia pacjenta oraz kryteria wyłączenia pacjenta nie mogą być utajnione i tym samym nie mogą podlegać wyłączeniu.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. Rada zwraca uwagę na to, że proponowana nazwa programu lekowego leczenia pembrolizumabem jest tożsama z nazwą programu lekowego B.52. - „Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego zarówno dla monoterapii pembrolizumabem, jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek 2 letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy dla omawianych interwencji. Ponadto, pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 r.</p>	Rak nerki (ICD-10: C64)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pod określonym warunkiem.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa AOTMiT		<p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużanie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab. Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembrolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy, dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12-mies. OS było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano także, że terapia PEM+AXI jest znamienne statystycznie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Raportowano także istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca i brak jest wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez przerzutów odległych. W tej sytuacji opieranie skuteczności leczenia na surogacie obciążone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu. Wobec tej niepewności koszty terapii powinny być niskie. Dodatkowymi ograniczeniami są niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo odnotowano niższe ryzyko wystąpienia: nawrotu miejscowego/regionalnego, przerzutów odległych, nawrotów miejscowych/regionalnych i przerzutów odległych (diagnoza obu w przeciągu 30 dni). We wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych zwracano</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			cano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFS), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.</p>
Finansowanie w ramach RDTL			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r.</p> <p>Opinia nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. AOTMiT</p>	Mięsak wątroby (ICD-10: C49) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		Brak badań oceniających wnioskowaną terapię w tym wskazaniu. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki badania II fazy. Dodatkowo, w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięśniakiem gładkokomórkowym. Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, a tym samym wpływu na budżet płatnika.	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji chorych (tj. ze złośliwym odosobnionym guzem włóknistym). W badaniu (w populacji innej niż analizowana) uzyskano prawdopodobieństwo PFS na poziomie 42% oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5%. Należy jednak zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii, który nie został spełniony. Ponadto analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda, tym samym relacja korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia nie jest znana. Jednocześnie w treści zlecenia wskazano, że terapia ma charakter eksperymentu medycznego wymagającego zgody Komisji Bioetycznej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r. Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT	Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Uzasadnienie opinii: Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.
Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada r.	Chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do tech-	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. AOTMiT		<p>nologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazanii: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Jedyne dostępne badanie to Chong 2018 (od 2 lat jedynie w formie abstraktu). Spośród 12 chorych odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% osób. Brakuje informacji o wpływie terapii na przeżycie całkowite, jak również na jakość życia. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została dotąd oceniona przez EMA. Na tym etapie leczenia nie ma dostępnego w Polsce komparatora.</p>	<p>chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Badanie to przeprowadzono na niewielkiej populacji, gdzie u 11 z 12 włączonych pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Progresję pomimo podania pembrolizumabu zaobserwowano u 7 (64%) pacjentów. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazywało na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. AOTMiT</p>	Rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazanii: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończone, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2020 z dnia 19 października 2020 r. Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. AOTMiT	Rak trzustki (ICD-10: C25.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 25 mg/ml, we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9). Uzasadnienie opinii: Skuteczność pembrolizumabu w szerokiej grupie nowotworów, w tym z rakiem trzustki, oceniano w badaniach KEYNOTE-028 oraz KEYNOTE-158. W pierwszym z nich, grupa z gruczolakorakiem wynosiła 24%, a w drugim 22%. Ich przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 3,9 i 4 ms. Tylko jeden pacjent w obydwu badaniach osiągnął całkowitą remisję. Potencjalnie duże korzyści zdrowotne, a małe ryzyko. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla wnioskowanej technologii lekowej.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną. Uzasadnienie opinii: W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki (PDL 1+). W tej podgrupie uzyskano medianę PFS na poziomie 1,7 miesiąca oraz medianę OS na poziomie 3,9 miesiąca. Spośród chorych z gruczolakorakiem trzustki nie uzyskano ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi), choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, natomiast u 14 doszło do progresji. Z kolei w badaniu KEYNOTE-158 w podgrupie chorych z rakiem trzustki (MSI-H/dMMR) tj. 22 z 233 pacjentów, uzyskano ORR na poziomie 18,2%, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 miesiąca, mediana PFS: 2,1 miesiąca, a mediana OS: 4 miesiące. W grupie chorych z rakiem trzustki jeden pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą (CR), natomiast u trzech zaobserwowano odpowiedź częściową. Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.
Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 r. Opinia nr 123/2020 z dnia 28 września 2020 r. AOTMiT	Rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33). Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji à 25 mg/ml, fiołka à 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Analiza kliniczna opiera się na jednym opisie przypadku (Maller 2019) dotyczącym dorosłego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną,

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.	radioterapię i krioterapię. Po podaniu pembrolizumabu u pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto badania obrazowe wykazały pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji. Pacjent nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że rak tchawicy jest chorobą rzadką i nie został ustalony standard postępowania dla tego wskazania. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. tego schorzenia, jednak z opinii eksperta klinicznego wynika, że możliwe jest analogiczne podejście do terapii jak w przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, zaś w raku płuca pembrolizumab jest jedną z zalecanych technologii medycznych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 r. Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. AOTMiT	Gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki. W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - nie został on poddany chemioterapii - finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zostało spełnione w populacji określonej wnioskiem. Mając na uwadze powyższe, wniosek nie spełnia wymogów ustawowych, co uniemożliwia wydanie pozytywnej opinii dla wnioskowanej technologii lekowej.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. AOTMiT	Pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD10: C85.7). Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD).	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Wyniki obu badań wskazują na efektywność kliniczną zastosowanego leczenia w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR - ang. objective response rate), 48% i 45% odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170, przeżycia wolnego od progresji - mediana 10,4 i 5,5 miesiąca odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170 oraz przeżycia całkowitego - mediana 31,4 miesiąca w badaniu KEYNOTE-013 (w badaniu KEYNOTE-170 mediana OS nie została osiągnięta). Ponadto za istotne uznano fakt, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych. Co więcej, powyższe wnioskowanie jest zgodne z opinią Prezesa Agencji nr 90/2019 z dnia 25 października 2019, która pozytywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wobec wymienionych argumentów, zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej zostało uznane za uzasadnione.
Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 r.	Rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. AOTMiT		ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1. Uzasadnienie opinii: Terapia ta jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028 uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia ulegała wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%). U danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.	Uzasadnienie opinii: Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,0 miesiąca. Zareportowany odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił 19,3%, w czym u 2 pacjentów (2,4%) odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 pacjentów (16,9%) wystąpiła odpowiedź częściowa. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca. Wnioskowanie znajduje potwierdzenie w opinii eksperta oraz w wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2020, w których monoterapia pembrolizumabem jest wskazana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca.
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r. Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). Uzasadnienie opinii: Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.
Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia r.	Wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. AOTMiT		<p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>W toku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości. Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) wypowiedzieli się negatywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii.</p>	<p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przytoczone w analizie dowody pośrednie, odnoszą się do innego wskazania niż wnioskowane. Uwzględniając powyższe, brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do sposobu postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, brak jest odniesienia do wskazania określonego wnioskiem. Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakami kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 r. Opinia nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. AOTMiT	Rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) w ramach RDTL	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>W literaturze odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab).</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Opis przypadku wskazuje, że terapia u danej pacjentki była skuteczna. W opisie przypadku odnotowano, że leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mimo braku dowodów naukowych wyższej jakości, warto mieć na uwadze, że aktualnie są prowadzone rekrutacje do badań klinicznych, gdzie zastosowany miałby zostać pembrolizumab w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 r. Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. AOTMiT	Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) w ramach RDTL	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>Uzasadnienie opinii: Bardzo ograniczone liczebnie badania nierandomizowane (obserwacyjne), sugerują możliwą skuteczność pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.</p>	<p>Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą 2,3 oraz 20,5 miesiąca. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest w aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 r.</p> <p>Opinia nr 91/2019 z dnia 23 października 2019 r. AOTMiT</p>	<p>Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach RDTL</p>	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).</p> <p>Uzasadnienie opinii: Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bewacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii: W ramach analiz klinicznej odnaleziono m.in. otwarte randomizowane badanie (Reardom 2018), którego wyniki wskazują na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanego schematu u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym. Niemniej jednak w badaniu stosowany był inny schemat dawkowania niż określony w zleceniu oraz nie uwzględniono pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym. Mając na uwadze informację z wniosku, dotyczącą rozpoczętego już leczenia wnioskowanych schematem i uzyskaną odpowiedź na leczenie zasadne wydaje się finansowanie leków Keytruda i Avastin w ocenianym wskazaniu.</p>

Tab. 32. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą immunoterapii.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Cemiplimab (Libtayo®)			
<p>Stanowisko RP nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku</p>	Rak płuca (ICD-10: C34)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1231.0, Cemiplimab) i wydawanie go bezpłatnie. Zdaniem Rady konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka proponowanego przez wnioskodawcę do poziomu, który zapewni, by koszty leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) nie przekroczyły kosztów leczenia z zastosowaniem najtańszego leku z grupy PDL-1, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego dla tego komparatora. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Cemiplimab wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania co stosowany w programie lekowym B.6 pembrolizumab. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy finansowane leku Libtayo® (cemiplimab) wiązałyby się z potencjalnymi oszczędnościami dla płatnika. Rada uważa za wskazane stworzenie konkurencji cenowej pomiędzy Keytruda®, Tecentriq® i Libtayo® w omawianym wskazaniu.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem (zażółcono).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Ocena dotyczy włączenia cemiplimabu do ww. programu lekowego w pierwszej linii leczenia pacjentów niedrobnokomórkowego raka płuca, w którym pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50%, bez mutacji EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, aktualnie otrzymują leczenie pembrolizumabem. Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu i pembrolizumabu są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Dalsza część uzasadnienia częściowo zażółcona.</p>
Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)			
<p>Stanowisko RP nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku</p>	Rak płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opdivo® (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, Opdivo® (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, 	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy® (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [fragment zażółcony] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo® (niwolumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi (zażółcone).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią, tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies. (mediana) czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem+ipilimumabem, w porównaniu z grupą leczonych chemioterapią był istotnie statystycznie dłuższy o 27%. Po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe przeżycie całkowite w grupie chorych stosujących niwolumab+ipilimumab, niż w grupie chorych leczonych chemioterapią. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem+ipilimumabem i w grupie pacjentów przyjmujących chemioterapię. W okresie obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między grupą badaną, a kontrolną.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji: Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem ze stosowaniem standardowej chemioterapii (pemetreksesem z cisplatyną lub karboplatyną) u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie przeżycia całkowitego (w okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies.: 18,1 mies. vs 14,1 mies.); szanse przeżycia całkowitego pacjentów po 1 roku, po 2 i 3 latach (odpowiednio 68% vs 58%, 41% vs 27% oraz 23% vs 15% pacjentów) czy odsetka chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 i 3 latach (odpowiednio 18% vs 7% oraz 14% vs 1%).</p>
<p>Stanowisko RP nr 66/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 69/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku</p>	<p>Rak płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Yervoy® (ipilimumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo® (niwolumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem (zażółcono) oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>1124.0 Ipilimumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Yervoy® (ipilimumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi (zażółcono).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Analizę kliniczną oparto o wyniki badania CheckMate 743, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią, tj. pemetreksesem w połączeniu ze związkami platyny: cisplatyną lub karboplatyną w populacji pacjentów dorosłych (wiek ≥18 lat) z histologicznie potwierdzonym, nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym 43,1 miesiąca (mediana), czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w porównaniu z grupą leczonych chemioterapią był istotnie statystycznie dłuższy o 27%. Po roku, 2 i 3 latach wykazano istotnie statystycznie wyższe przeżycie całkowite w grupie chorych stosujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, niż w grupie chorych leczonych chemioterapią. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i w grupie pacjentów przyjmujących chemioterapię. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem wyniosła 6,8 miesiąca, a w grupie przyjmującej chemioterapię 7,2 miesiąca.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji: Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem ze stosowaniem standardowej chemioterapii (pemetrekse z cisplatyną lub karboplatyną) u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Otrzymano różnice istotne statystycznie na korzyść niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie przeżycia całkowitego (w okresie obserwacji wynoszącym 43,1 mies.: 18,1 mies. vs 14,1 mies.); szanse przeżycia całkowitego pacjentów po 1 roku, po 2 i 3 latach (odpowiednio 68% vs 58%, 41% vs 27% oraz 23% vs 15% pacjentów) czy odsetka chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 i 3 latach (odpowiednio 18% vs 7% oraz 14% vs 1%).</p>
<p>Stanowisko RP nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 roku</p>	<p>Rak płuca (ICD-10: C34)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo® (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest ob-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (Nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wykazano przewagę wnioskowanej terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w porównaniu z chemioterapią, niemniej wzięto jednocześnie pod uwagę, iż badanie</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		niżenie kosztów terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawane bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii.	CheckMate-9LA, randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) vs stosowane obecnie schematy chemioterapii (CTH), charakteryzuje się brakiem zaślepienia i jest aktualnie prowadzone, a dostępne dane nie przedstawiają ostatecznych wyników. Ponadto, analizowana technologia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia części zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia, m.in.: przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab. Na podstawie wyników badań zawartych w analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic dla terapii NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w stosunku do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii. Jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki finansowe.
Niwolumab (Opdivo®)			
<p>Stanowisko RP nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2024 z dnia 5 kwietnia 2023 roku</p>	Rak płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991220501, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>W ocenie skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii brano pod uwagę zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, National Comprehensive Cancer Network, National Cancer Institute, National Institute for Health and Care Excellence, British Thoracic Society, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology. Zidentyfikowano 3 wytyczne</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem (zażółcono).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto o badanie pierwotne z randomizacją CheckMate 816 oceniające stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach terapii neo-adjuwantowej w porównaniu do chemioterapii oraz o wyniki metaanalizy sieciowej BMS MMA porównującej pośrednio neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, neoCT, adjCT, operacja (S). Analiza wyników badania CheckMate 816 w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazały IS</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>kliniczne, w których uwzględniono zastosowanie niwolumabu w ramach terapii neoadjuwantowej w leczeniu NSCLC w stadiach IB-III B. Oceniana terapia jest wskazana jako leczenie pierwszego wyboru populacji docelowej (NCCN 2023, ASCO 2023), natomiast w wytycznej National Cancer Institute 2023 oceniana technologia została wymieniona jako jedna z metod leczenia. Dodatkowo w dokumentach wskazano, iż stosuje się również w ramach terapii neoadjuwantowej chemioterapię, terapię chemioradiacyjną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, według aktualnie obowiązującego programu lekowego B.6 immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych) może być stosowana w programie B.6 jednorazowo, co wynika z braku solidnych dowodów naukowych dowodzących wartości ponownego stosowania immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dotychczas nie przeprowadzono prospektywnych badań z losowym doborem chorych, których celem było określenie wartości kilkukrotnego stosowania immunoterapii. W aktualnie stosowanej terapii ograniczeniem wartości neoadjuwantowej chemioterapii u chorych na NDRP jest niewielki odsetek odpowiedzi i niewielkie zwiększenie wskaźnika całkowitego przeżycia oraz obecność przeciwwskazań do chemioterapii u części chorych. Konsultant Krajowy wskazuje również, że niewłaściwe wykorzystanie neoadjuwantowej immunochemioterapii może być następstwem niedostatecznego oznaczania ekspresji PD-L1. Większe korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii dotyczą - w największym zakresie - chorych z zaawansowaniem w stopniu IIIA (redukcja - 46% wobec 13% w stopniach I-II), chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego (redukcja - 50% wobec 23% w raku płaskonabłonkowym) i chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% (redukcja - 76% wobec 42% w przypadku ekspresji wynoszącej 1-49%). Korzyści z neoadjuwantowej immunochemioterapii mogą być niewielkie u chorych w stopniu zaawansowania IIIB (w zasadzie chorzy w stopniu IIIB nie powinni być poddawani leczeniu chirurgicznemu).</p>	<p>różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) oraz przeżycia całkowitego (OS). Nie odnotowano różnic IS w zakresie czasu do zgonu lub czasu do wystąpienia przerzutów odległych (TTDM). Przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wnioskowanie z badania CheckMate 816 o skuteczności neoNIVO-CT względem pozostałych schematów leczenia.</p>
Opinia RP nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku	Rak gruczołowy płuca w IV sta-	<p>Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo® (niwolumab), koncentrat do sporządzania</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Opinia AOTMiT nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 roku	dium zaawansowania (ICD-10: C34).	<p>roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Wyniki meta-analiz sieciowych Armoiry z roku 2018 oraz wcześniejsza Crequit z roku 2017 wskazują jednak na skuteczność niwolumabu w odniesieniu do przeżycia całkowitego chorych. Wnioskowane wskazanie, tj. rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo®. Produkt leczniczy Opdivo® jest obecnie refundowany w 5 programach lekowych, w tym od września 2020 r. w zmienionym programie lekowym B.6 dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). W analizie Wies z 2019 roku podczas immunoterapii zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u około 70% pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, nie mniej jednak około 20% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do dyskontynuacji leczenia.</p>	<p>ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo® (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo® (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p>
Atezolizumab (Tecentriq®)			
<p>Stanowisko RP nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 roku</p>	Rak płuca (ICD-10: C34) oraz leczenie międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji <i>EGFR</i> ani rearanżacji <i>ALK</i>, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Tecentriq®, atezolizumab we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem (zażółcono).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie randomizowane IMpower010 oceniające skuteczność i bezpieczeństwa atezolizumabu vs BSC w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. W analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie atezolizumabu</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		<p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Do analizy włączono 1 badanie randomizowane - IMpower010 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu vs. BSC leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. W okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. odnotowano różnice na korzyść zastosowania atezolizumabu w zakresie liczby zgonów (14,2% zgonów w ramieniu ATEZO oraz 29,1% zgonów w ramieniu BSC). Ponadto 3 letnie przeżycie całkowite w analizowanej populacji chorych w grupie ATEZO wyniosło 89,1% w porównaniu do 77,5% w grupie BSC, a 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie atezolizumabu w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z ramieniem BSC. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w okresie obserwacji wynoszącym 34,2 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej było związane z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57%.</p>	<p>vs BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (zbliżona do wnioskowanej) dla okresu obserwacji 32 mies., związane było z częstszym występowaniem: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych 3-i 4 stopnia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto w grupie atezolizumabu u 29% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki atezolizumabu, a u 19% wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem.</p>
<p>Stanowisko RP nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 roku</p>	<p>Rak płuca (ICD-10: C34)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora (pembrolizumab), a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem (zaczernione).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Wnioskowane wskazanie dla atezolizumabu będzie stanowić kolejną opcję leczenia (zaczernione). Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz, a także rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści dla budżetu płatnika publicznego z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tecentriq® (atezolizumab) (zaczerniono). Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.</p>
Durwalumab (Imfinzi®)			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Stanowisko RP nr 96/2019 z dnia 28 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 roku</p>	<p>Rak płuca (ICD-10: C34)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi® (durvalumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wykazano, że zastosowania Imfinizi® (durvalumab) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, wydłuża ich czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzania refundacji leku konieczne wydaje się przede wszystkim dodatkowe obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmów RSS. Należy podkreślić również konieczność stałego, standaryzowanego procesu monitorowania efektów stosowania tego leku. Konieczne jest również wprowadzenie dodatkowego zalecenia, dotyczącego ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinizi® (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie pacjentów z ww. wskazaniem. W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa. W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmienił wnioskowanie dot. opłacalności. Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinizi®.</p>

8.2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu wg 7 edycji TNM

Tab. 33. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu wg 7 edycji TNM w raku płuca (Langfort 2010).

Cecha	Charakterystyka
T	<i>Ocena guza pierwotnego</i>
TX	W badaniu cytologicznym stwierdza się komórki raka, bez cech guza w badaniach radiologicznych i bronchoskopowych
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm*
T1b	Guz o największym wymiarze >2 cm i ≤ 3 cm
T2	Guz wykazujący jedną z wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> średnica >3 cm, ale nie większa niż 7 cm zajęcie oskrzela głównego w odległości 2 cm lub więcej (≥ 2 cm) od ostrogi głównej naciekanie opłucnej płucnej współistniejąca niedodma lub zapalenie płuc zajmujące okolicę wnęki, ale niezajmujące całego płuca
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm i ≤ 5 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >5 cm i ≤ 7 cm
T3	Guz >7 cm, naciekający jedną z następujących struktur anatomicznych: <ul style="list-style-type: none"> ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości <2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą albo zapaleniem całego płuca dotychczasowy guzek lub guzki nowotworowe w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne
T4	Guz każdej wielkości, naciekający co najmniej jedną z podanych okolic: <ul style="list-style-type: none"> śródpierście, serce, wielkie naczynia**, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przetyk, kręgi, ostroga główna lub <ul style="list-style-type: none"> dotychczasowy guzek lub guzki nowotworowe po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
N	<i>Ocena węzłów chłonnych</i>
NX	Ocena okolicznych węzłów chłonnych niemożliwa
N0	Węzły chłonne bez przerzutów nowotworowych
N1	Przerzuty w węzłach okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochylonym lub nadobojczykowym po stronie guza pierwotnego albo po stronie przeciwnej
M	<i>Ocena odległych przerzutów</i>
MX	Nie można ocenić przerzutów
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Stwierdza się przerzuty odległe
M1a	Dotychczasowy guzek lub guzki w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu***

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

Cecha	Charakterystyka
M1b	Występowanie przerzutów w odległych narządach
<p>*Rzadkie guzy szerzące się powierzchownie, niezależnie od wymiarów i stosunku nacieku do głównego oskrzela, naciekające jedynie ścianę oskrzela klasyfikuje się w grupie T1a;</p> <p>**Określenie „wielkie naczynia” obejmuje: aortę, żyłę główną górną i dolną, pień tętnicy płucnej, wewnątrzosierdziowe odcinki prawej i lewej tętnicy płucnej, wewnątrzosierdziowe odcinki górnych i dolnych żył płucnych;</p> <p>***Płyn w jamie opłucnowej lub w worku osierdziowym, w którym nie stwierdza się komórek raka ani domieszki krwi, niebędący wysiękiem, powinien być klasyfikowany jako M0.</p>	

Tab. 34. Stopnie zaawansowania raka płuca (Langfort 2010).

Stadium zaawansowania	T	N	M
Rak utajony	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Stadium IV	Każde T	Każde N	M1a
	Każde T	Każde N	M1b

8.3 Porównanie klasyfikacji TNM wg 7 edycji i 8 edycji

W Tab. 35 przedstawiono zmiany jakie zaszły w klasyfikacji stopni zaawansowania raka płuca według edycji 8 TNM w porównaniu do edycji 7 TNM. Zmiany jakie zaszły w edycji 8 oznaczone są kursywą, a w nawiasach przedstawiono klasyfikację z edycji 7. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 kryterium włączenia do badania stanowiły stadia: IB (wielkość guza ≥ 4 cm), II i IIIA według edycji 7 klasyfikacji TNM. Po aktualizacji klasyfikacji TNM i ukazaniu się edycji 8, wskazanie we wniosku refundacyjnym zostało rozszerzone o stadium IIIB, ze

względu na uznanie niektórych z wariantów stadia IIIA jako stadium IIIB (oznaczone kolorem zielonym).

Tab. 35. Porównanie edycji 7 z edycją 8 klasyfikacji TNM.

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

Spis rycin

Ryc. 1. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2022).	17
Ryc. 2. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).	19
Ryc. 3. Liczba zachorowań z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).	29
Ryc. 4. Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).	29
Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).	30
Ryc. 6. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).	31
Ryc. 7. Przewidywana liczba zgonów z powodu raka płuc do roku 2035: region Zachodniego Pacyfiku (WPRO); region Europy (EURO); region obu Ameryk (PAHO); region Azji Południowo-Wschodniej (SAERO); region wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego (EMRO); region Afryki (AFRO) (Didkowska 2016).	32
Ryc. 8. Prognoza zgonów z powodu raka płuc według regionu do roku 2035 (Didkowska 2016).	33
Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).	34
Ryc. 10. Szacunkowa 5-letnia chorobowość w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako odsetek na 100 tys. ludności, dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (GLOBOCAN 2024).	34
Ryc. 11. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (ogólna populacja) (GLOBOCAN 2024).	36
Ryc. 12. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (ogólna populacja) (GLOBOCAN 2024).	37
Ryc. 13. Struktura zachorowań na raka płuca w Polsce w 2012 roku z uwzględnieniem stadium zaawansowania choroby (PKMP 2021).	38
Ryc. 14. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (populacja ogólna) (GLOBOCAN 2024).	39
Ryc. 15. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).	41

Spis tabel

Tab. 1. Ocena EMSO-MCBS dla sześciu terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu radykalnym raka płuca (EMSO-MCBS).	9
Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).....	14
Tab. 3. Badania wykonywane w ramach oceny stopnia zaawansowania raka płuca (PTOK 2022).....	21
Tab. 4. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).	22
Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).	23
Tab. 6. Zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (Szczeklik 2022, Jassem 2021).....	26
Tab. 7. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania (Szczeklik 2023).	27
Tab. 8. Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeżywających 5 lat, w zależności od zasięgu rozprzestrzenienia się nowotworu (Cancer.net 2023).	27
Tab. 9. Odsetek 2-letniego i 5-letniego przeżycia całkowitego wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyszczególnieniem stadiów zaawansowania choroby, określonych zgodnie z klasyfikacją TNM (Goldstraw 2016).....	27
Tab. 10. Porównanie standaryzowanych wskaźników epidemiologicznych w 11 krajach Unii Europejskiej na podstawie raportu <i>The Economist Intelligence</i> (EIU 2020).	31
Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-letniej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	34
Tab. 12. Standaryzowana pod względem wieku chorobowość na raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej na podstawie raportu <i>The Economist Intelligence</i> (EIU 2020).	35
Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	37
Tab. 14. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuc w Polsce w latach 2015-2021 (KRN 2024).	37
Tab. 15. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-letniej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).	39
Tab. 16. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2020 roku (KRN 2024).....	40
Tab. 17. Podsumowanie zaleceń wydanych przez <i>American College of Chest Physicians</i> (ACCP) w 2021 roku odniesiono się do badań przesiewowych w kierunku raka płuc (Mazzone 2021).....	47
Tab. 18. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z NDRP w IB, II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania którzy są po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie wg wytycznych praktyki klinicznej.	51
Tab. 19. Porównanie wskazania wnioskowanego ze wskazaniem rejestracyjnym.	59
Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	61

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	62
Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*. ...	65
Tab. 23. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ).	71
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	71
Tab. 25. Wnioskowane wskazanie.	71
Tab. 26. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. ...	76
Tab. 27. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc.	81
Tab. 28. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2024).	83
Tab. 29. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	98
Tab. 30. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	99
Tab. 31. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).....	101
Tab. 32. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą immunoterapii.	117
Tab. 33. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu wg 7 edycji TNM w raku płuca (Langfort 2010).	125
Tab. 34. Stopnie zaawansowania raka płuca (Langfort 2010).....	126
Tab. 35. Porównanie edycji 7 z edycją 8 klasyfikacji TNM.....	127

Piśmiennictwo

- Aberle 2011** Aberle DR, Adams AM, Berg CD i wsp. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 395-409
- All Can 2021** https://all-can.pl/data/AllCan_Ekspertyza_rak_pluca_marzec_2021.pdf [dostęp: 20.05.2024]
- Am-broziewicz 2020** Ambroziewicz B, Chrostowski S, Knetki-Wróblewska M, et al.; przygotowano we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca. Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ASCO 2021** Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
- ASCO 2022** K. Pisters, M. Kris, L. Gaspar, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 40, Issue 10, 2022 <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051>
- Auperin 2010** Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181-2190
- AWA Opdivo** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2024_Opdivo_20.03.24_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 29.07.2024]
- Cancer.Net 2023** <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> [dostęp: 09.05.2024]
- Cancer.Net 2024** <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about.html> [dostęp: 26.07.2024]
- ChPL Keytruda®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.05.2024]
- Chrostowska-Wynimko 2017** Chrostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J et al. Strategia WALKi z rakiem płuca. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga WALKi z Rakiem. Warszawa, 2017.
- Dela Cruz 2011** Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605-644.
- Didkowska 2016** J. Didkowska, U. Wojechowska, M. Mańczuk, et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges Worldwide. *Ann Transl Med* 2016;4(8):150, doi: 10.21037/atm.2016.03.11
- EIU 2020** The Economist Intelligence, Breathing in a new era: a comparative analysis of lung cancer policies across Europe, 2020.
- ESMO 2021** J. Remon, J-C. Soria, S. Peters. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-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> [dostęp: 13.05.2024]
- ESMO-MCBS** <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-402-1> [dostęp: 26.07.2024]
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs->

	scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=11&mcbs_score_cards_form%5Bcurative-setting%5D=A [dostęp: 26.07.2024]
Euronews health 2024	https://www.euronews.com/health/2024/02/01/cancer-cases-expected-to-grow-by-more-than-20-in-europe-by-2045-who-agency [dostęp: 17.05.2024]
European Lung Foundation 2024	https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/rak-pluca/ [dostęp: 10.05.2024]
FDA 2022	FDA. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure. Food And Drug Administration; February 28, 2022. Available at: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure [dostęp: 29.07.2024]
GLOBOCAN 2024	https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0 [dostęp: 20.05.2024]
Goldstraw 2016	Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. 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. <i>J Thorac Oncol.</i> 2016 Jan;11(1):39-51.
Jassem 2014	Jassem J, Przewoźniak K, Zatoński W. Tobacco control in Poland - successes and challenges. <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2014; 3: 280-285.
Jassem 2021	Jassem JG. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków; 2021.
Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 29.07.2024]
Kozielski 2011	Kozielski J. Rak płuca - standardy postępowania diagnostycznego. <i>Medycyna po Dyplomie</i> 2011;(20); 3(180): 103-106 https://podyplomie.pl/medycyna/10993,rak-pluca-standardy-postepowania-diagnostycznego [dostęp: 29.04.2024]
Krawczyk 2015	Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł, Świerzewski R. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
Krawczyk 2021	Krawczyk P., Ramlau R., Błach J., et al. Czynniki ryzyka i profilaktyka pierwotna raka płuca. Leczenie chorych uzależnionych od palenia tytoniu. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2021; 7, 3: 160-173
KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa [dostęp: 26.04.2024]
KRN 2021a	https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-leczenie [dostęp: 10.05.2024]
KRN 2024	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 20.05.2024]
Krzakowski i 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncology in Clinical Practice</i> 2019; 15(1):20-50.
Krzakowski i 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620/75540 [dostęp: 29.04.2024]
Langfort 2010	R. Langfort. Klasyfikacja pTNM raka płuca (7. Edycja, 2009). <i>Pol J Pathol</i> 2010; 1 (Suplement 1): S68-S73 http://ptkt.termedia.pl/Journal/-60/pdf-16144-80?file-name=Klasyfikacja%20pTNM.pdf [dostęp: 31.05.2024]

- Lim 2010** Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. British Thoracic Society, Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 3: iii1-ii27.
- Mauguen 2013** Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):619-26.
- Mazzone 2021** Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Nov;160(5):e427-e494.
- McElnay 2015** McElnay PJ, Choong A, Jordan E, et al. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015; 70(8): 764-768
- MERCK 2023** <https://www.merck.com/news/european-commission-approves-keytruda-pembrolizumab-as-adjuvant-treatment-for-adults-with-non-small-cell-lung-cancer-at-high-risk-of-recurrence-following-complete-resection-and-platinum-based/> [dostęp: 16.05.2024]
- Modlińska 2016** Modlińska A, Kowalczyk A. Rak płuca - epidemiologia, obraz kliniczny oraz społeczne następstwa choroby. *Psychoonkologia* 2016; 20 (2): 57-65.
- MP 2023** <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluc-ob-jawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie> [dostęp: 08.05.2024]
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 26.04.2024]
- NCCN 2024** Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2024 – April 23, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 13.05.2024]
- NCI 2024** <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [dostęp: 13.05.2024]
- NFZ 2021** NFZ o zdrowiu. Choroby odtytoniowe. <https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz-o-zdrowiu-choroby-odtytoniowe-popr> [dostęp: 20.05.2024]
- NICE 2024** Lung cancer: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> [dostęp: 13.05.2024]
- Obarska 2020** I. Obarska, D. M. Kowalski. Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca - szansa pacjentów na dłuższe życie, 2020.
- Obwieszczenie MZ 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 23.07.2024].
- PKMP 2021** <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7ada-dea4c713043397060d9de8f0.pdf> [dostęp: 20.05.2024]
- Postmus 2017** Postmus PE, Kerr KM, Senan D, et al. Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017; 28(supl 4): iv1-iv21
- Potempa 2014** Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10, 4: 199-211

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza problemu decyzyjnego

- PTOK 2014** Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce. Dokument w ramach projektu „Strategia wALKi z rakiem w Polsce w latach 2015-2024”. Polskie Towarzystwo Onkologiczne, 16 maja 2014 r.
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA 2022, tom 8, nr 1
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie 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. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 26.07.2024]
- Rzyman 2018** Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R i wsp. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med.* 2018; 86(1): 53-74.
- Świniuch 2021** Świniuch D., Stencel K., Ramlau R. Immunoterapia w leczeniu chorych na raka płuca. *Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7, 3: 174-181
- Szczeklik 2023** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp: 26.04.2024]
- Torakochirurgia** <http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-10.html> [dostęp: 29.07.2024]
- West 2022** West H, Hu X, Burke T, et al. 89P: Treatment patterns, overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection. *Ann Oncol.* 2022;33:S74.
- West 2023** West H, Hu X, Zhang S, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Resected Early-stage Non-small Cell Lung Cancer: An Analysis of the SEER-Medicare Data. *Clin Lung Cancer.* 2023 May;24(3):260-268. doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.005. Epub 2022 Dec 25. PMID: 36641325.