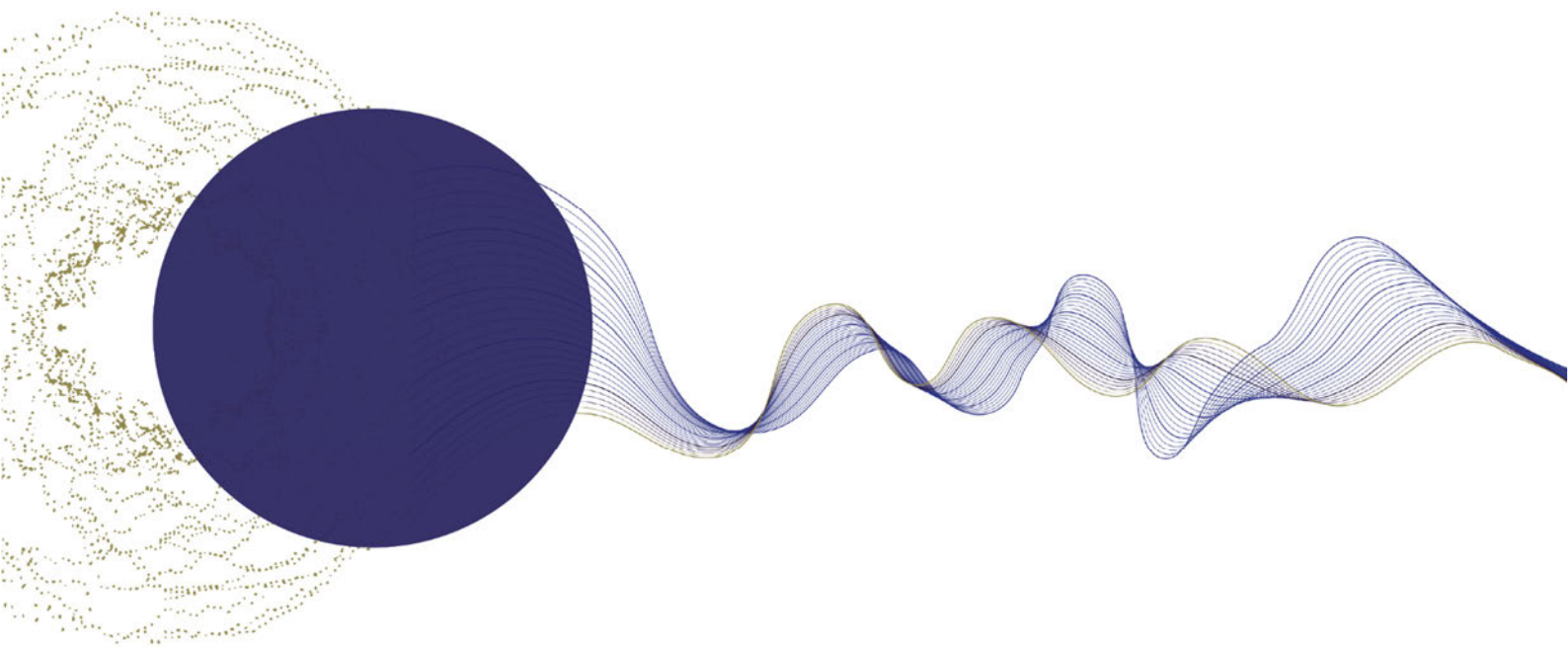




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny

WERSJA 2.0,
MARZEC 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 24 marca 2025 roku

W dniu 19 sierpnia 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.42.2025.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[Redacted content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Poland sp. z o.o.,

Rondo Ignacego Daszyńskiego 2 b

00-843 Warszawa

[Redacted content]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
1. Wstęp.....	7
1.1. Cel analizy problemu zdrowotnego.....	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz.....	7
2. Problem zdrowotny	9
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	9
2.2. Epidemiologia	10
2.2.1. Świat i Europa.....	10
2.2.2. Polska.....	12
2.3. Etiologia i patogenez.....	15
2.4. Rozpoznanie.....	16
2.4.1. Diagnostyka	16
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	17
2.4.3. Stan sprawności pacjenta	19
2.5. Przebieg choroby.....	20
2.6. Rokowanie.....	21
2.7. Obciążenia społeczno-ekonomiczne	25
2.8. Metody leczenia.....	28
2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	30
3. Wytoczne praktyki klinicznej	33
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	35
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	35
4.2. Rekomendacje agencji HTA	37
5. Aktualna praktyka kliniczna.....	38
5.1. Program lekowy B.6	38
6. Wstępna analiza kliniczna.....	40
7. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	42
7.1. Populacja.....	42
7.2. Interwencja	42
7.3. Komparatory	42
7.4. Punkty końcowe	43
7.5. Metodyka	43
8. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	44
8.1. Tislelizumab.....	44
8.2. Atezolizumab	47
8.3. Niwolumab.....	51
8.4. Nintedanib	59

8.5.	Docetaksel.....	61
8.6.	Pemetreksed	64
Bibliografia.....		68
Spis tabel, rysunków i wykresów		72

Indeks skrótów

AHS	Organ Ochrony Zdrowia kanadyjskiej prowincji Alberta (<i>Alberta Health Services</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canada's Drug Agency-l'Agence des médicaments du Canada/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych Ameryki (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka (<i>National Cancer Institute</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)

PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>Pemetrexed</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu zdrowotnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie monoterapii tislelizumabem (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanej u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) będących po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak płuca, jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce – każdego roku z jego powodu umiera prawie 21 tys. osób [1, 2]. Najgorzej rokującą grupą pacjentów są pacjenci z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym stadium choroby, u których mediana przeżycia całkowitego najczęściej nie przekracza roku, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie 9% [3, 4]. Z powodu wysokich wskaźników epidemiologicznych rak płuca, w tym jego najczęstszy rodzaj tj. niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, *ang. non-small cell lung cancer*) stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz wpływa na jakość życia pacjentów oraz ich rodzin.

Według wytycznych praktyki klinicznej praktyki klinicznej każdy pacjent poddany diagnostyce w kierunku raka płuca powinien mieć przeprowadzone badania obejmujące poza badaniami patomorfologicznymi także badania molekularne, które pozwalają wykryć określone mutacje oraz badania immunohistochemiczne pozwalające określić ekspresję liganda receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1; *ang. Programmed death protein 1 ligand*)).

Wciąż stosowane w polskiej praktyce klinicznej leczenia 1.linii, schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny zapewniają jedynie około 6-miesięczną medianę przeżycia wolnego od progresji choroby. Ważne jest więc, a więc u takich pacjentów zastosować skuteczne leczenie w kolejnej linii leczenia [4].

Pacjenci z zaawansowanym NDRP po wcześniej przebytej terapii z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny mają w Polsce dostęp do finansowanych w ramach Programu lekowego B.6 dwóch przeciwciał monoklonalnych z grupy inhibitorów punktów kontrolnych tj. atezolizumabu i niwolumabu, a także do leczenia skojarzonego z zastosowaniem nintedanibu i docetakselu. U pacjentów, z zaawansowanym NDRP możliwe jest także stosowanie jednolekowej chemioterapii np. docetakselem [5].

W kwietniu 2024 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. *European Medicine Agency*) zarejestrowała w NDRP nowy lek immunoterapeutyczny z grupy inhibitorów punktów kontrolnych – tislelizumab [6]. Rejestracja objęła m.in. tislelizumab w monoterapii stosowanym w leczeniu zaawansowanego NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny Tislelizumab wyróżnia się wysoką swoistością i powinowactwem [6, 7]. Ponadto tislelizumab charakteryzuje modyfikacjami, które ograniczają oporność na leczenie poprzez fagocytozę zależną od przeciwciał (zmiana w budowie części Fc minimalizujące wiązanie z FcγR na makrofagach [8].

Skuteczność tislelizumabu w stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym leczeniu pochodnymi platyny potwierdzają wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie RATIONALE-303. W badaniu wykazano, że tislelizumab w porównaniu docetakselem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie [9]. Biorąc pod uwagę wysokie obciążenie epidemiologiczne oraz społeczno-ekonomiczne jakim jest w Polsce rak płuca ważne jest, aby stale zwiększać pacjentom dostęp do nowych terapii, a taką terapią jest tislelizumab.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak płuca (ang. *lung cancer*) jest oskrzelopochodnym nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) rak płuca jest przypisany do kodu C34, a w wersji 11 do kodu 2C25 (Tabela 1) [10, 11].

Ze względu na różnice w histologii wyróżnia się 2 główne typy raka płuca tj.:

- raka drobnokomórkowego, który stanowi około 15% rozpoznań [12],
- oraz stanowiącego znaczną większość, bo około 80% wszystkich rozpoznań raka niedrobnokomórkowego (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) [13].

W obrębie NDRP wyróżnia się z kolei następujące podtypy:

- niepłaskonabłonkowy (około 50% przypadków), do którego zaliczany jest rak gruczołowy (nazywany także gruczolakorakiem), rak wielkokomórkowy oraz inne nowotwory płuc ,
- płaskonabłonkowy (około 40% przypadków),
- rak płuca bez określonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*, około 10% przypadków) [13].

Rysunek 1.
Podział histologiczny raka płuca. Opracowanie własne na podstawie [12, 13]

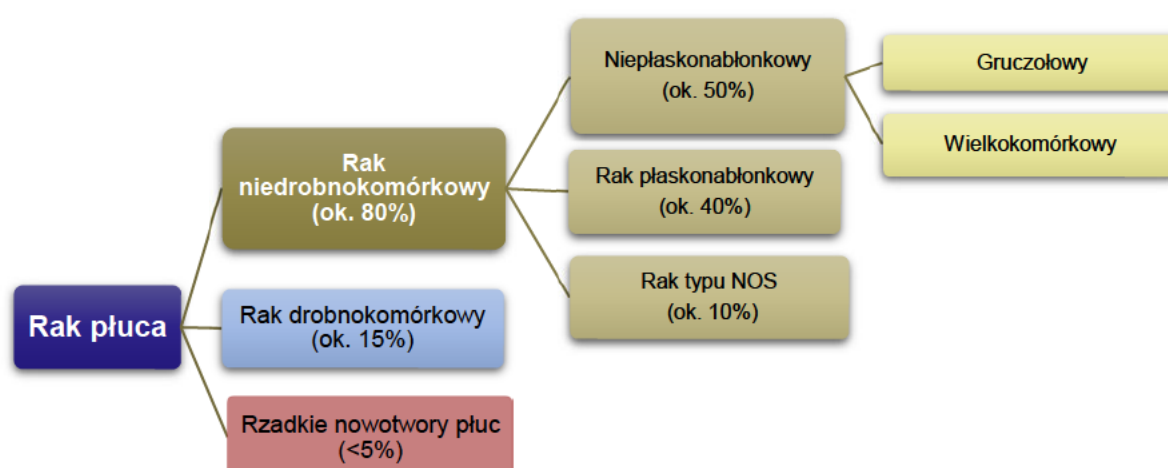


Tabela 1.
Klasyfikacja raka płuca według ICD-10 i ICD-11 [10, 11]

Kod	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca
2C25.0	Gruczolakorak oskrzela lub płuca
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzela lub płuca
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzela lub płuca
2C25.3	Rak wielkokomórkowy oskrzela lub płuca
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzela lub płuca
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzela lub płuca
2C25.Y	Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca, nieokreślone

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Nie odnaleziono wskaźników chorobowości, zapadalności i umieralności dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuc. Poniżej przedstawione dane dotyczą wszystkich podtypów raka płuca, w tym NDRP stanowiącego ok. 80% wszystkich rozpoznań raka płuca (ICD-10: C34).

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z tymi danymi GLOBOCAN 2022 (*Global Cancer Observatory*) rak płuca to trzeci po raku piersi i raku jelita grubego najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie. W 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka płuca wynosiła ponad 3 mln przypadków, w tym ponad 600 tys. dotyczyło przypadków w Europie. Około 60% przypadków zachorowań dotyczy mężczyzn (Tabela 2) [1].

Tabela 2.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

Płeć	Chorobowość					
	1-rocza		3-letnia		5-letnia	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Świat						
Mężczyźni	783 326	19,7	1 500 339	37,8	1 898 235	47,8
Kobiety	494 661	12,6	1 014 391	25,9	1 323 226	33,8
Ogółem	1 277 987	16,2	2 514 730	31,9	3 221 461	40,9
Europa						
Mężczyźni	156 373	43,3	297 436	82,3	374 455	103,7
Kobiety	89 608	23,2	182 049	47,1	235 714	61,0
Ogółem	245 981	32,9	479 485	64,1	610 169	81,6

ZAPADALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w bazie GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano niemal 2,5 miliona nowych przypadków raka płuca, w tym prawie pół miliona w Europie. Współczynnik standaryzowany ze względu na wiek (ASR; ang. *age-standardized ratio*) liczony na 100 tys. przypadków wskazuje, że zapadalność na raka płuca w Europie jest wyższa niż zapadalność w skali światowej (28,8 vs 23,6) (Tabela 3) [1].

Tabela 3.
Zapadalność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

Płeć	Zapadalność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	908 630	23,2	16,2
Mężczyźni	1 572 045	39,6	32,1
Ogółem	2 480 675	31,5	23,6
Europa			
Kobiety	167 236	43,3	17,9
Mężczyźni	317 070	87,8	42,4
Ogółem	484 306	64,8	28,8

UMIERALNOŚĆ

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów zarówno na świecie jak i w Europie. W 2022 był przyczyną około 2 milionów zgonów na świecie oraz blisko 400 tys. w Europie (Tabela 4) [1].

Tabela 4.
Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

Płeć	Umieralność		
	Liczba przypadków	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys.
Świat			
Kobiety	584 228	14,9	9,8
Mężczyźni	1 233 241	31,0	24,8
Ogółem	1 817 469	23,1	16,8
Europa			
Kobiety	124 563	32,2	12,4
Mężczyźni	251 006	69,5	32,6
Ogółem	375 569	50,2	21,4

2.2.2. Polska

Nie odnaleziono polskich wskaźników chorobowości, zapadalności i umieralności dotyczących NDRP. Poniżej przedstawione dane dotyczą wszystkich podtypów raka płuca (ICD-10: C34) oraz własne oszacowania dotyczące liczby przypadków zapadalności i zgonów na NDRP, w których założono, że NDRP stanowi 80% wszystkich przypadków raka płuca.

CHOROBOWOŚĆ

Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne obejmujące populację Polski przedstawia raport Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz baza GLOBOCAN 2022. Oba źródła obejmują dane z 2022 roku. Raport KRN wskazuje, że rak płuca jest trzecim najczęstszym nowotworem wśród mężczyzn i szóstym najczęstszym wśród kobiet (na podstawie 5-letniej chorobowości), a 5-letnia i 10-letnia chorobowość raka płuca wynosi odpowiednio blisko 34 tys. i ponad 45 tys. [2]. Zgodnie z danymi raportowanymi w GLOBOCAN 2022 rak płuca jest czwartym najbardziej rozpowszechnionym nowotworem w Polsce, a 5-letnia chorobowość wyniosła prawie 39 tys. (Tabela 5, Tabela 6) [1].

Tabela 5.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

Płeć	Chorobowość					
	1-roczone		3-letnia		5-letnia	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Kobiety	6038	31,0	12 307	63,3	15 957	82,0
Mężczyźni	9501	52,0	18 088	98,9	22 776	124,6
Ogółem	15 539	41,2	30 395	80,5	38 733	102,6

Tabela 6.
Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) wg danych KRN [2]

Płeć	Chorobowość 5-letnia (2017–2021)	Chorobowość 10-letnia (2012–2021)
Kobiety	14 797	19 984
Mężczyźni	18 943	25 280
Ogółem	33 740	45 264

ZAPADALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 30 tys. zachorowań na raka płuca. Z kolei dane KRN wskazują, że w 2022 roku na raka płuca zachorowało blisko 21 tys. osób. Biorąc pod uwagę zakładany na około 80% udział NDRP w ogólnej liczbie przypadków raka płuca można szacować, że w Polsce w 2022 NDRP rozpoznano wg tych źródeł u odpowiednio 24,3 tys. i prawie 16,6 tys. osób (Tabela 7) [1, 2].

W raporcie Szwedzkiego Instytutu Ekonomiki Zdrowia (IHE; ang. *The Swedish Institute for Health Economics*) autorzy, bazując na danych KRN, wskazują, że w Polsce w latach 2000–2021 zachorowalność na raka płuca wśród mężczyzn zmniejszyła się o 22%, natomiast wśród kobiet odnotowano aż 95-procentowy wzrost liczby zachorowań [14].

Dane z 2022 roku, zawarte w Europejskim Systemie Informacji o Raku (ang. *European Cancer Information System*; ECIS), wskazują, że zapadalność na raka płuca w Polsce jest wyższa od średniej dla Unii Europejskiej, ponadto w Polsce notuje się odpowiednio trzeci i szósty najwyższy wskaźnik zapadalności na raka płuc wśród mężczyzn i kobiet w Unii Europejskiej (Wykres 1; Wykres 2) [15].

Tabela 7.
Zapadalność na raka płuc (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [1, 2]

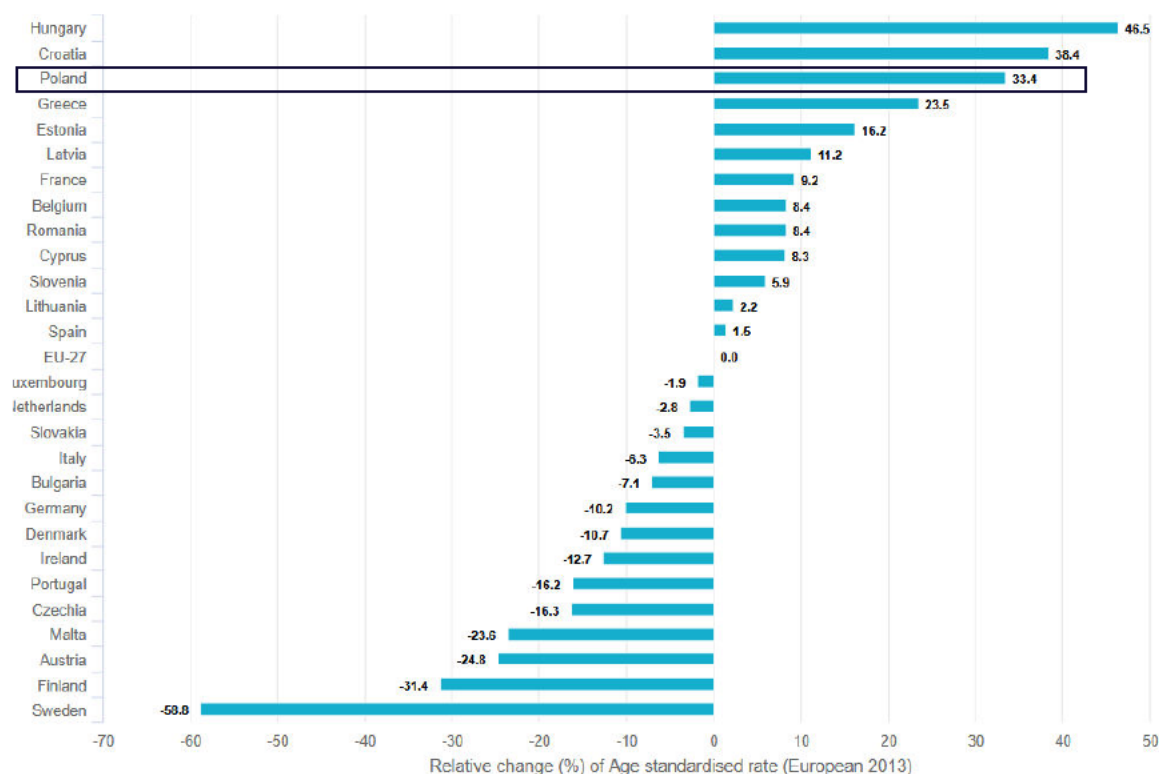
Płeć	Zapadalność			
	Liczba przypadków		Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys. ^b
	Rak płuca	NDRP ^a		
GLOBOCAN 2022				
Kobiety	11 173	8938	57,4	24,1
Mężczyźni	19 206	15 365	105,1	52,5
Ogółem	30 379	24 303	80,5	36,5
KRN 2022				
Kobiety	8448	6758	43,22	17,91
Mężczyźni	12 278	9822	67,16	33,42
Ogółem	20 726	16 580	54,79	24,56

a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca.

b) W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

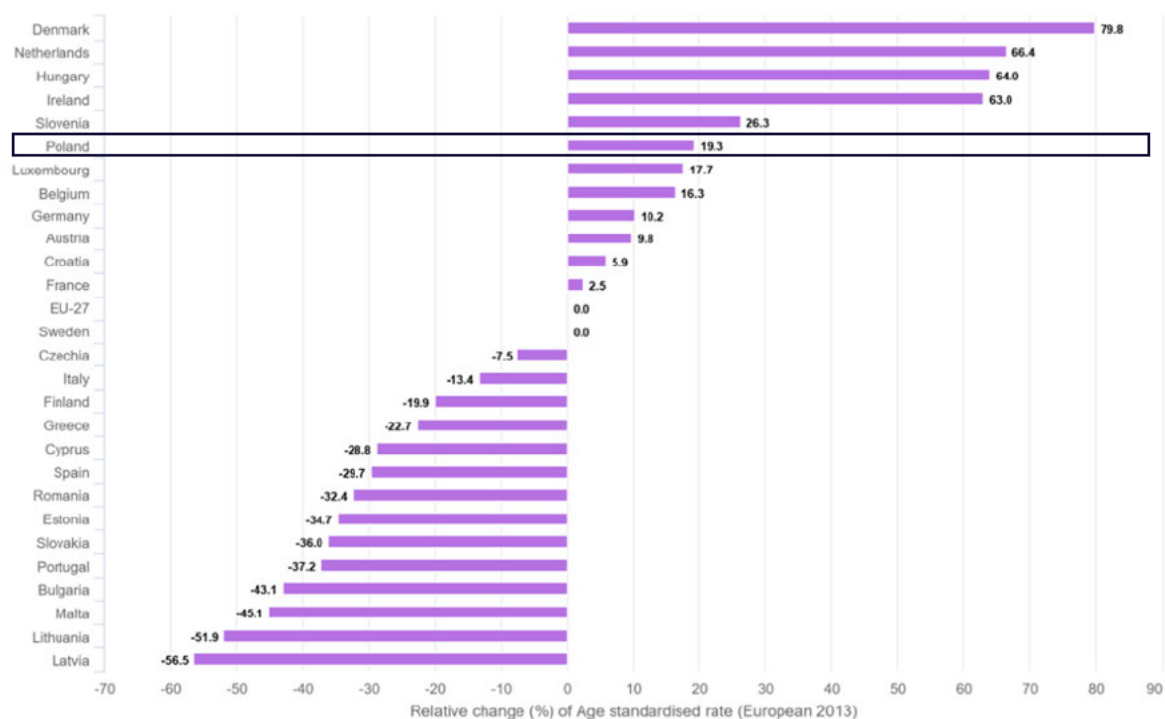
Wykres 1.

Zapadalność na raka płuca wśród mężczyzn w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [15]



Wykres 2.

Zapadalność na raka płuca wśród kobiet w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [15]



UMIERALNOŚĆ

Dane KRN z 2022 roku oraz GLOBOCAN 2022 wskazują, że rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 roku z powodu raka płuca zmarło ponad 26 tys. osób, natomiast wg KRN prawie 21 tys.. Przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca z powodu NDRP w 2022 roku zmarło opierając się na danych GLOBOCAN niemal 21 tys. osób a opierając się na danych KRN prawie 17 tys. osób (Tabela 8) [1, 2].

Tabela 8.

Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [1, 2]

Płeć	Liczba przypadków		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP ^a	Współczynnik surowy na 100 tys.	ASR na 100 tys. ^b
GLOBOCAN 2022				
Kobiety	9439	7551	48,5	19,7
Mężczyźni	16 596	13 277	90,8	44,7
Ogółem	26 035	20 828	69,0	30,5
KRN				
Kobiety	7922	6338	40,53	15,96
Mężczyźni	13 034	10 427	71,30	34,84
Ogółem	20 956	16 765	55,40	23,98

a) Obliczenia własne przy założeniu, że NDRP stanowi 80% przypadków nowotworów złośliwych płuca.

b) W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

2.3. Etiologia i patogeneza

NDRP powstaje z komórek nabłonka wyściełającego drogi oddechowe na skutek aktywacji onkogenów (EGFR, KRAS) lub unieczynnienia genów supresorowych (m.in. TP53, LRP1B i RB). Głównym czynnikiem rozwoju raka płuca (ok. 85–90%) są zawarte w dymie tytoniowym substancje rakotwórcze, które łącząc się kowalencyjnie z DNA prowadzą do błędnej replikacji i powstawania mutacji [16]. Zaprzestanie palenia stopniowo, w czasie do kilkunastu lat, zmniejsza ryzyko zachorowania, niemniej nigdy nie wraca do poziomu równego osobom niepalącym. Ryzyko zachorowania zwiększa również ekspozycja na dym tytoniowy spowodowana przebywaniem przed długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Szacuje się, że bierne palenie wywołuje ok. 30% przypadków zachorowań na raka płuca u osób niepalących, które mieszkają z palaczami oraz ok. 25% zachorowań w grupie pozostałych niepalących osób [17]. Szczególnie związany z narażeniem na dym tytoniowy jest zaliczający się do NDRP rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*). Do powstania tego typu raka płuca dochodzi w wyniku płaskonabłonkowej metaplazji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela [17, 18].

Innym istotnym czynnikiem etiologicznym raka płuca w Polsce jest duże zanieczyszczenie powietrza, również w pomieszczeniach zamkniętych. Jedną z substancji zwiększających ryzyko zachorowania jest radon, pierwiastek chemiczny z grupy gazów szlachetnych, który może kumulować się w budynkach. Jego stężenie jest zależne od zawartości w powierzchniowej warstwie gleby oraz od konstrukcji budynku. Do czynników w mniejszym stopniu wpływających na ryzyko rozwoju nowotworów płuc zalicza się:

- predyspozycje genetyczne,
- ryzyko zawodowego narażenia na azbest, niektóre substancje chemiczne i metale ciężkie,
- promieniowanie jonizujące [17].

Wymienione czynniki mogą nasilać cancerogenne działanie dymu tytoniowego [17].

Rysunek 2.

Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca (opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2024)[17]



2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne w raku płuca rozpoczyna się od badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta. Poza wywiadem w kierunku występujących objawów lekarz określa stopień narażenia pacjenta na czynniki ryzyka raka płuca, w tym palenie tytoniu, występowanie nowotworu w rodzinie oraz ekspozycję na substancje szkodliwe. W ramach badania przedmiotowego ocenia się objawy związane ze zwężeniem światła oskrzeli, określa się obwód węzłów chłonnych, występowanie płynów w płucach, powiększenie wątroby i ocenia obecność objawów paranowotworowych. Wczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również morfologię krwi i badanie ogólne moczu [12].

W kolejnych krokach procesu diagnostycznego przeprowadzane są badania obrazowe, w tym m.in. badanie rentgenowskie (RTG), tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej. Wykryte zmiany nowotworowe poddawane są analizie patomorfologicznej, która umożliwia postawienie ostatecznej diagnozy z określeniem typu histologicznego raka płuca [12].

Aktualne postępowanie diagnostyczne poza określeniem typu histologicznego nowotworu uwzględnia badania molekularne, które umożliwiają określenie zmian cyto-genetycznych wpływających na dobór odpowiedniej terapii w leczeniu choroby. W ramach oceny biomarkerów molekularnych przeprowadza się różne techniki m.in.:

- ilościowa łańcuchowa reakcja polimerazy (qPCR; ang. *quantitative polimerase chain reaction*, qPCR), zwana również jako PCR w czasie rzeczywistym (PCR; ang. *Real-time PCR*),
- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH; ang. *fluorescent in situ hybridization*),
- sekwencjonowanie następnej generacji (NGS; ang. *Next Generation Sequencing*) – przeznaczone do kompleksowej analizy molekularnej w raku płuca umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, amplifikacje, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu [19].

Powyżej wymienione badania pozwalają na zidentyfikowanie m.in. mutacji EGFR, KRAS rearanżacji ALK i ROS1.

Poza badaniami molekularnymi współczesna diagnostyka raka płuca uwzględnia również badania immunohistochemiczne (IHC), które pozwalają na określenie występowania ekspresji liganda receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1; ang. *Programmed death protein 1 ligand*). Badanie poziomu ekspresji PD-L1 jest przeprowadzane za pomocą barwienia immunohistochemicznego z wykorzystaniem różnych protokołów barwienia, zarówno w systemie detekcji manualnym, jak i automatycznym. Poziom ekspresji ocenia się ze względu na odsetek wybarwionych komórek lub siły reakcji IHC (intensywność wybarwienia w 4-stopniowej skali: 0, 1+, 2+, 3+) [20, 21].

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

Do określenia stopnia zaawansowania NDRP stosuje się system TNM łączący ocenę rozległości guza pierwotnego (T – ang. *tumor*), stopień zajęcia węzłów chłonnych (N – ang. *nodes*) oraz obecność przerzutów odległych (M – ang. *metastases*) (Tabela 9). Cechy TNM grupuje się według stopni zaawansowania (Tabela 10). Aktualnie obowiązującą wersją klasyfikacji TNM jest edycja z 2017 roku [17, 22].

Tabela 9.
Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [17]

Guz pierwotny (T)	
Tx	Guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w płucach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo

Guz pierwotny (T)	
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego ^a
T1 (mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny ^b
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm ^a
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm ^a
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm ^a
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: • naciekający główne oskrzela, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy, • naciekający opłucną trzewną, • guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤ 7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥ 1 z następujących cech: • naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	• Przerzuty w przeciwległych węzłach węzłowych lub śródpiersiowych, • Przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	• Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu • Ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia^c
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową) ^d
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

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

b) Pojedynczy rak gruczolowy ≤ 3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypłuczkowe, z naciekiem ≤ 5 mm w jednym z ognisk.

c) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecność płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia nie ma wpływu na stopień zaawansowania nowotworu.

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

Tabela 10.
Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [17]

Stopień	T	N	M
rak ująony	x	0	0

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

2.4.3. Stan sprawności pacjenta

W toku diagnozowania raka płuca przeprowadza się ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 11) [17].

Tabela 11.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [23]

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

2.5.Przebieg choroby

Wczesna faza NDRP często przebiega bezobjawowo. Do wykrycia choroby może dojść przypadkowo lub w trakcie przesiewowego badania TK. Brak początkowych objawów powoduje częste rozpoznanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe). U każdego chorego z podejrzeniem raka płuca zalecane jest, poza badaniem obrazowym klatki piersiowej, badanie podmiotowe i przedmiotowe [12, 17].

Objawy podmiotowe raka płuca można podzielić na 3 główne kategorie:

- objawy związane z miejscowym wzrostem:
 - przewlekły kaszel – występuje u >50% chorych, najczęściej wśród osób długotrwale narażonych na dym tytoniowy, u palaczy może nastąpić zmiana charakteru kaszlu
 - duszność, świszczący oddech (30-40%),
 - ból w klatce piersiowej (25-30%),
 - krwioplucie (15-30%),
 - nawracające zapalenie płuc,
 - objawy świadczące o rozprzestrzenieniu raka na sąsiednie narządy m.in. chrypka, osłabienie kończyny górnej, zaburzenia rytmu serca;
- objawy związane z przerzutami w odległych narządach:
 - powiększenie węzłów chłonnych,
 - ból kości, złamania – przerzuty w kościach,
 - ból głowy, objawy neurologiczne (np. drgawki), zmiany w osobowości – przerzuty w OUN,
 - nudności, spadek masy ciała, ból nadbrzusza – przerzuty w wątrobie;
- objawy ogólnoustrojowe i zespoły paranowotworowe:
 - zmęczenie, osłabienie,
 - jadłowstręt, utrata masy ciała,
 - stan podgorączkowy
 - zespoły paranowotworowe – wynikające z aktywności wydzielniczej komórek nowotworowych (Tabela 12) [12, 17].

Tabela 12.
Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [17]

Rodzaj zaburzeń	Objawy
Endokrynologiczne	Zespół Cushinga, hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny
Skórne	Zapalenie skóry-mięśniowe, twardzina układowa, rogowacenie brunatne
Naczyniowe	Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych
Hematologiczne	Niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
Nerwowo-mięśniowe	Encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, neuropatie obwodowe, zapalenie wielomięśniowe
Kostne	Osteoartropatia przerostowa

Objawy przedmiotowe raka płuca różnią się w zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji nowotworu. Zaawansowanemu stadium choroby mogą towarzyszyć:

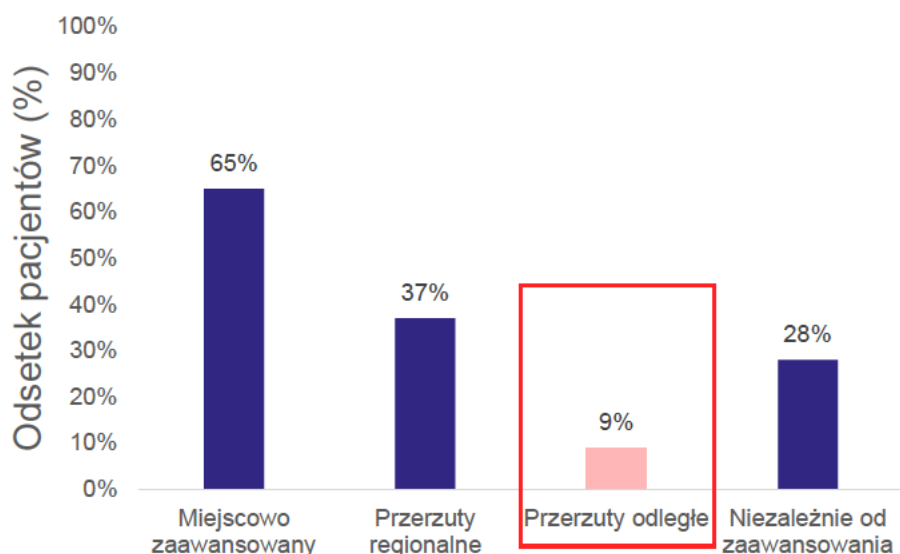
- powiększenie wątroby,
- neuropatia obwodowa,
- uciskowa bolesność kości,
- palce pałeczkowate,
- powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych,
- objawy zespołu żyły głównej górnej, zapalenia płuc, płynu w jamie opłucnej lub worku osierdziowym [17, 18].

2.6. Rokowanie

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Odsetek przeżyć 5-letnich w ogólnej populacji chorych na NDRP wynosi ok. 10-15%, a w nieoperacyjnym NDRP jest to zaledwie 5-10%. Złe rokowanie wynika przede wszystkim z późnego rozpoznania choroby. Wśród pacjentów ze stopniem IIIB lub IV nowotworu szansę na przeżycie 5 lat ma mniej niż 1% osób [17].

Dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*), prowadzonej przez Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*; NCI) wskazują, że 5-letnie przeżycie pacjentów z NDRP jest najniższe w przypadku najbardziej zaawansowanego stadium, tj. stadium z przerzutami odległymi i wynosi 9%. Odsetki 5-letnich przeżyć z NDRP miejscowo zaawansowanym i z przerzutami regionalnymi są zauważalnie wyższe i wynoszą odpowiednio 65% i 37% (Wykres 3) [3].

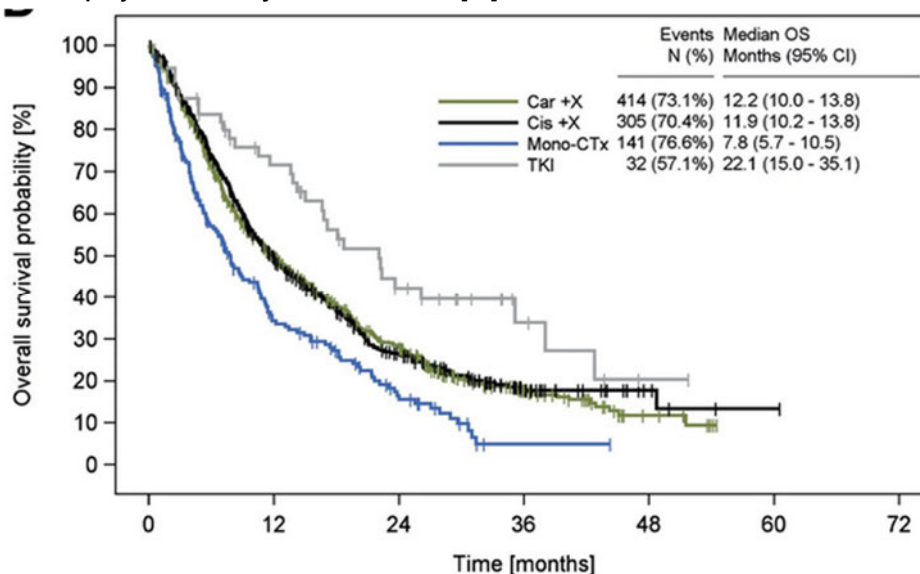
Wykres 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w latach 2012-2018 [3]



Dane American Cancer Society

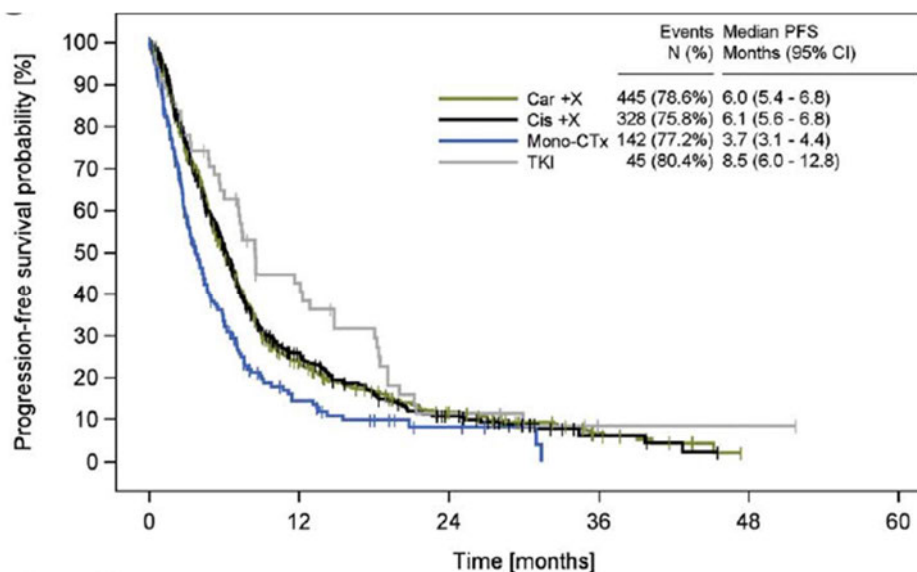
W prospektywnym badaniu obserwacyjnym von Verschuer 2017 oceniano wyniki leczenia 1. linii zaawansowanego NDRP. Badanie obejmowało 1239 pacjentów z Niemiec, którzy w latach 2010–2016 otrzymywali leczenie systemowe. Niemal wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię (95%), w tym w większości w schematach dwulekowych opartych na pochodnej platyny (85%). Wyniki przedstawiano niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Mediana przeżycia pacjentów po zastosowaniu dwulekowych schematów chemioterapii oscylowała w granicach 1 roku, natomiast mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w granicach 6 miesięcy (Wykres 4, Wykres 5) [24].

Dane pochodzące z przeprowadzonego w 11 państwach europejskich prospektywnego badania obserwacyjnego FRAME, obejmującego ponad 1500 pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych w 1. linii podwójną chemioterapią opartą na związkach platyny potwierdzają ww. wyniki badania von Verschuer 2017. Mediana przeżycia całkowitego dla całej badanej populacji w zależności od leku dodanego do pochodnej platyny nie przekroczyła 10,7 miesiąca, a estymowany odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem wynosił maksymalnie 45%. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła niespełna 6 miesięcy (Wykres 6) [4].

Wykres 4.**Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [24]**

Car+X – podwójna chemioterapia z karboplatiną; Cis+X – podwójna chemioterapia z cisplatyną; Mono-CTx – chemioterapia jednolekowa; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej.

Źródło grafiki: von Verschuer 2017 [24].

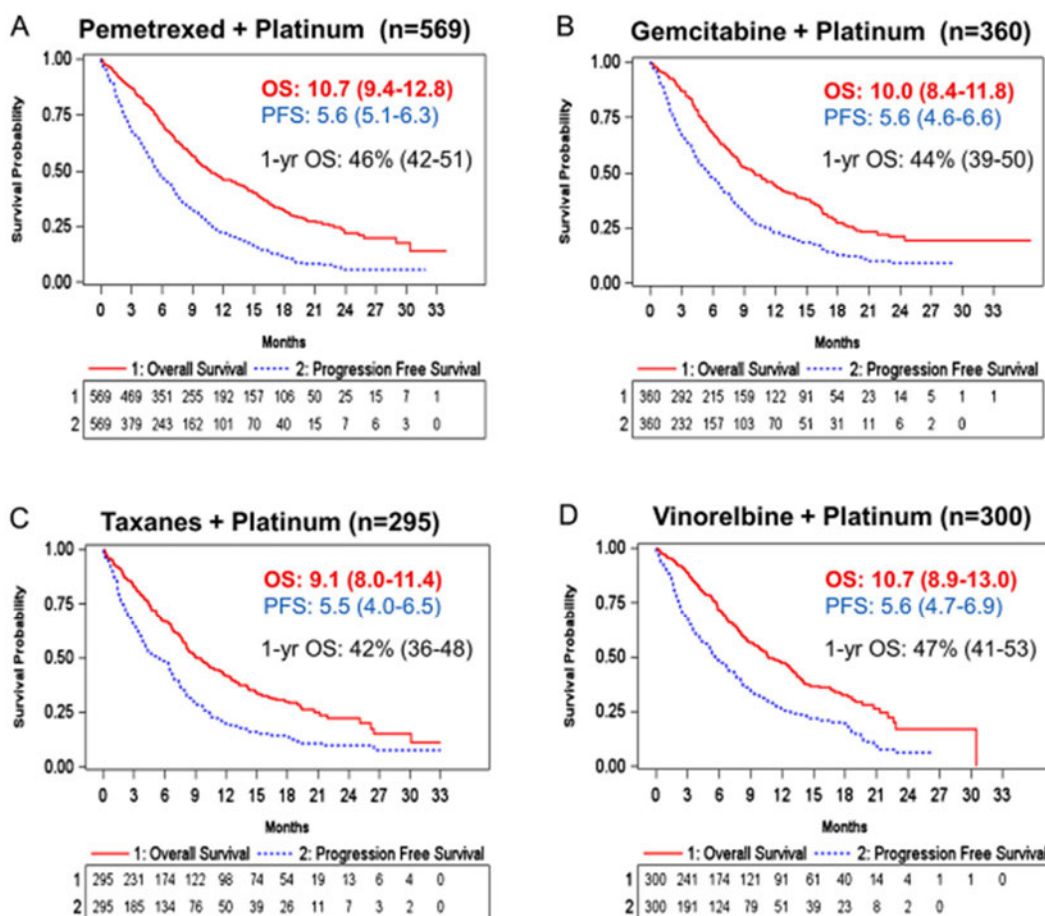
Wykres 5.**Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [24]**

Car+X – podwójna chemioterapia z karboplatiną; Cis+X – podwójna chemioterapia z cisplatyną; Mono-CTx – chemioterapia jednolekowa; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej.

Źródło grafiki: von Verschuer 2017 [24].

Wykres 6.

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w 1. linii leczenia NDRP [4]



Źródło grafiki: Moro-Sibilot [4].

W jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym Punchhi 2023 przedstawiono wyniki 56 pacjentów z zaawansowanym NDRP którzy po wcześniejszym leczeniu CTH, w 2. linii leczenia otrzymywali leczenie immunoterapeutyczne (monoterapię). Odsetek rocznych i 3-letnich przeżyć u analizowanych pacjentów wynosił odpowiednio 44 i 15% (Grupa 2, Wykres 7) [25]. Uzyskane wyniki były zbliżone do uzyskiwanych w ramach badań klinicznych.

Problemem w uzyskiwaniu lepszych wyników leczenia zaawansowanego NDRP za pomocą immunoterapii jest oporność na tego typu leczenie. Zgodnie z analizą badań klinicznych przeprowadzoną w ramach pracy Zhou 2023 problem ten znacznie częściej dotyka pacjentów leczonych w 2 linii. Oporność na immunoterapię jest efektem różnych mechanizmów molekularnych – stąd jak zauważają autorzy analiz związanych z tym problemem ważne jest opracowywanie nowych cząsteczek leków immunoterapeutycznych, które znoszą działanie tych mechanizmów [26, 27].

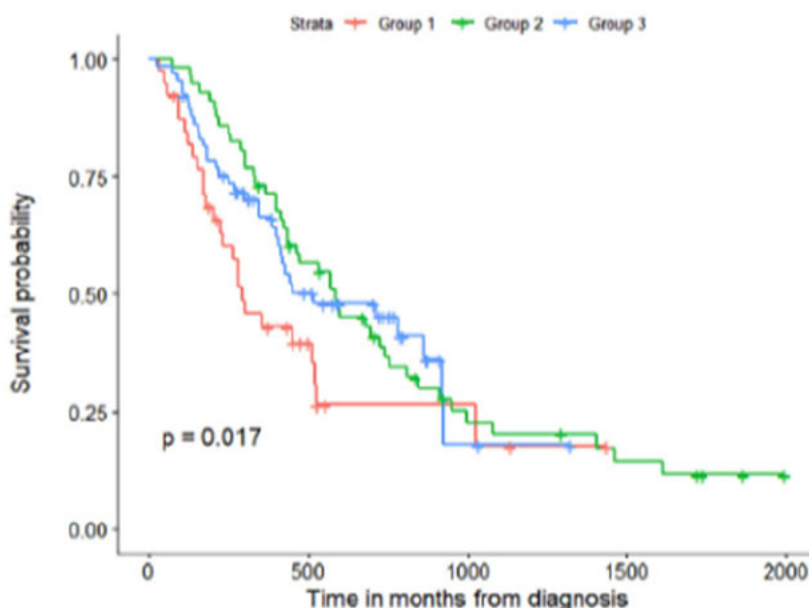
Tabela 13.

Odsetki 6-miesięcznych, rocznych i 3-letnich przeżyć u pacjentów leczonych immunoterapią w 2. linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu CTH [25]

Czas od rozpoczęcia leczenia	Odsetek przeżywających pacjentów
6 miesięcy	68%
1 rok	44%
3 lata	15%

Wykres 7.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych immunoterapią w 2. linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu CTH (grupa 2)^a



a) Grupa 1 i grupa 3. uwzględniają pacjentów w 1. linii leczenia., grupa 2. uwzględnia pacjentów leczonych w 2. linii (opisaną w tekście).
Źródło grafiki: Punchhi 2023 [25].

2.7. Obciążenia społeczno-ekonomiczne

Rak płuca to jeden z najczęstszych nowotworów na świecie, cechujący się wysoką zapadalnością i najwyższą śmiertelnością, z czego wynika duże obciążenie społeczno-ekonomiczne.

Wpływ NDRP na jakość życia pacjentów pozostaje znaczący przez cały czas trwania choroby. W przeprowadzonym w Niemczech badaniu przekrojowym analizowano chorych, którzy przeżyli co najmniej 1 rok od diagnozy NDRP. Uzyskiwane dane dotyczące jakości życia porównywane były z populacją ogólną. Wśród 657 włączonych do badania pacjentów stwierdzono istotne klinicznie różnice w prawie wszystkich obszarach jakości życia. Uzyskano wysoką, bo aż 10-punktową różnicę w zakresie globalnej oceny jakości życia pomiędzy wszystkimi pacjentami z NDRP a populacją ogólną ($p < 0,001$). Najwyższe pogorszenie w grupie chorych z NDRP w porównaniu z populacją ogólną odnotowano w funkcjonowaniu w rolach życiowych (średnia różnica: -33,2, $p < 0,001$), funkcjonowaniu społecznym (średnia różnica: -26,5, $p < 0,001$) i funkcjonowaniu fizycznym (średnia różnica: -23,6, $p < 0,001$) [28].

Poza objawami choroby na jakość życia pacjentów z NDRP wpływa także sam proces leczenia. Choroba i pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane prowadzą do pojawienia się stresu psychicznego. W badaniu opisowym Prapa 2021 analizowano związek między stresem jaki odczuwają pacjenci z NDRP leczeni chemioterapią a ich jakością życia. Badanie obejmowało 135 pacjentów, którzy wypełnili opracowane kwestionariusze SF-12 (ang. *Short Form Health Survey*). Uzyskane wyniki wykazały istotną statystycznie korelację między depresją, złością i poziomem stresu a pogorszeniem jakości życia pacjentów zarówno w sferze fizycznej jak i psychicznej (Tabela 14) [29].

Tabela 14.
Korelacja między jakością życia pacjentów z NDRP i problemami psychicznymi związanymi z leczeniem CTH

Komponent jakości życia kwestionariusza SF-12	Depresja	Złość	Stres
	Współczynnik korelacji Spermana		
Fizyczny	-0,392 ^a	-0,413 ^a	-0,398 ^a
Psychiczny	-0,594 ^a	-0,437 ^a	-0,491 ^a

a) $p < 0,001$.

Nowotwór płuca pogarsza jakość życia samych pacjentów jak również ich bliskich i opiekunów. W przeprowadzonym wśród 1030 pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP oraz ich 427 opiekunów badaniu ankietowym Wood 2019 przeprowadzonego wśród wykazano, że wraz z pogorszeniem stanu sprawności ocenianego wg ECOG pogarsza się jakość życia chorego jak również jego bezpośredniego otoczenia [30].

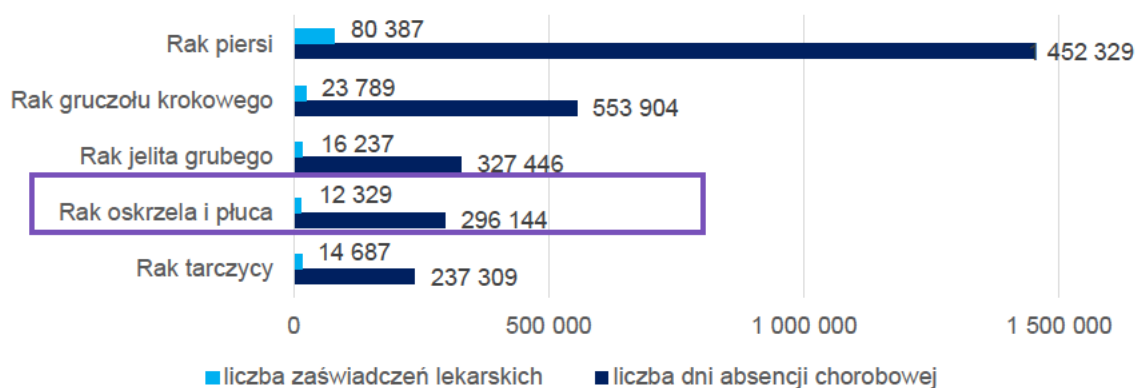
Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2024 roku z powodu raka płuca wydano 12,3 tys. zwolnień lekarskich, co przełożyło się na ponad 296 tys. dni absencji chorobowej (Tabela 15). Rak płuca był powodem wydania piątej najwyższej liczby zaświadczeń L-4 oraz czwartej największej liczby dni absencji spośród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Wykres 8). W 2023 roku wydano ponad 1,8 tys. pierwszorazowych i ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy [31].

Tabela 15.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2022-2024 (ICD-10: C34) [31]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń		
		2022 rok	2023 rok	2024 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	13 174	12 675	12 329
	Liczba dni absencji chorobowej	323 216	304 879	296 144
Orzeczenia rentowe (pierwszorazowe)		897	885	bd
Orzeczenia rentowe (ponowne)		1117	997	bd

Wykres 8.

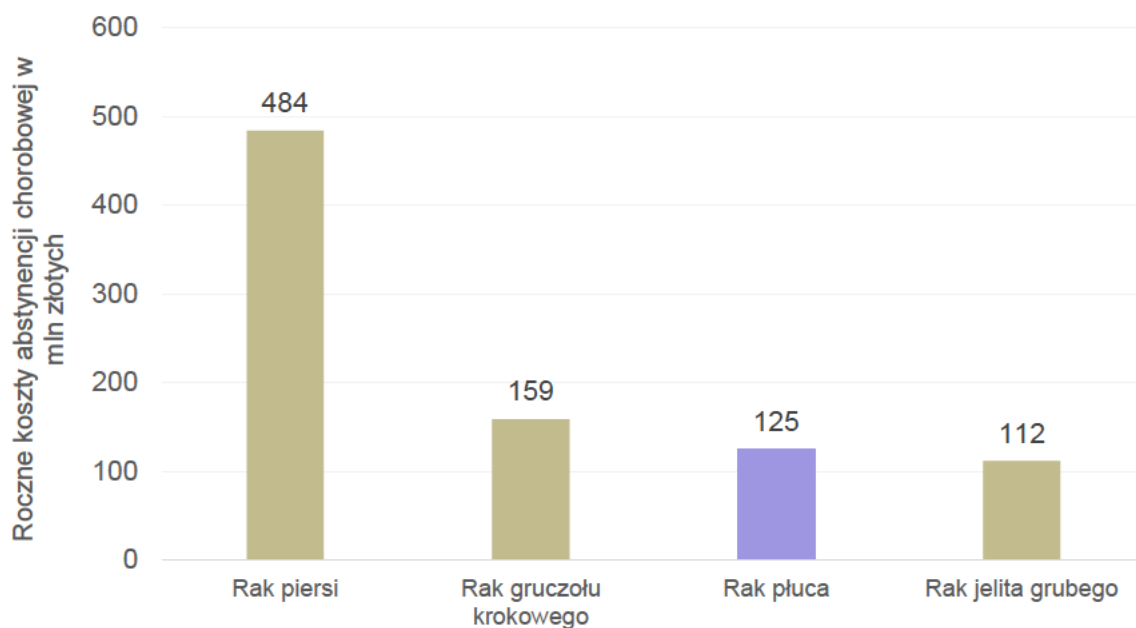
Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów [31]



W raporcie „Rak płuca 2021” przedstawiono oszacowania, które wskazują, że rak płuca jest trzecim po raku piersi i raku gruczołu krokowego nowotworem złośliwym, który generuje wysokie koszty absencji chorobowej w Polsce – około 125 mln zł w 2020 roku (Wykres 9) [32].

Wykres 9.

Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [32]



2.8. Metody leczenia

Istnieje kilka metod leczenia pacjentów z NDRP, w tym terapia miejscowa, która obejmuje leczenie operacyjne i/lub radioterapię oraz leczenie systemowe obejmujące chemioterapię, terapię celowaną, inaczej nazywaną ukierunkowaną molekularnie oraz immunoterapię [12, 33].

Interwencje chirurgiczną stosuje się głównie u pacjentów z nowotworem we wczesnym stadium zaawansowania (stopień I i II, niekiedy IIIA). Możliwe jest wówczas dokonanie doszczętnej resekcji mięszu płucnego. Do leczenia operacyjnego kwalifikuje się mniej niż 20% wszystkich pacjentów z NDRP, a ograniczeniem metody jest zwykle późne wykrywanie choroby i zbyt zaawansowane stadium nowotworu. Leczenie operacyjne może być skojarzone z radioterapią i/ lub chemioterapią bądź immunoterapią. Radioterapia stanowi rutynowe leczenie chorych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego ze względu na miejscowe zaawansowanie nowotworu (stopień IIIB i większość IIIA) [17].

Rodzaj leczenia systemowego NDRP zależy od histologii nowotworu oraz jego cech molekularnych. Chemioterapię (CTH) głównie stosuje się u pacjentów z zaawansowanym NDRP [12]. W zależności od histologii nowotworu oraz linii leczenia stosowane są różne leki chemioterapeutyczne w skojarzeniu lub w monoterapii. Najczęściej stosowanymi w ramach chemioterapii lekami są pemetrekse, docetaksel, paklitaksel oraz pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) [12, 33]. Leczenie CTH w NDRP cechuje się jednak niską skutecznością i może wiązać się z wystąpieniem szeregu uciążliwych zdarzeń niepożądanych. Typowymi zdarzeniami niepożądanymi większości leków cytostatycznych jest utrata włosów, nudności i wymioty, toksyczność gonadalna i hematologiczna, niedokrwistość [12, 33, 34].

Rozwój diagnostyki molekularnej i odkrycie występowania niektórych mutacji/rearanżacji obecnych u pacjentów z NDRP sprawił, że lekami z wyboru stosowanymi przy obecności zmian cytogenetycznych są leki celowane inaczej określane jako ukierunkowane molekularnie. Dla pacjentów z obecną mutacją genu EGFR leczeniem z wyboru są drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib). U pacjentów z wykrytą rearanżacją genu ALK lub ROS1 aktywność wykazują doustne inhibitory kinazy ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib. Pacjenci z mutacją G12C w genie KRAS mogą być leczeni sotorasibem [5, 17, 18].

IMMUNOTERAPIA

W leczeniu zaawansowanego NDRP w ciągu ostatniej dekady pojawiło się wiele nowych możliwości leczenia, a największą grupę nowych leków stanowią stosowane w ramach immunoterapii przeciwciała monoklonalne. Immunoterapia w odróżnieniu od CTH nie działa bezpośrednio na komórki raka, ale na układ odpornościowy chorego. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych jako tzw. inhibitorów punktów kontrolnych nasila odpowiedź immunologiczną lub hamuje rozwój nowotworu poprzez blokowanie czynników jego wzrostu [14].

Inhibitory punktów kontrolnych mogą wiązać się z tzw. receptorami zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T lub z ich ligandem (PD-L1), blokując interakcję receptorów z ligandami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych, co prowadzi do aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe. Przykładami pierwszego rodzaju przeciwciał (anty-PD-1) są tislelizumab, niwolumab, pembrolizumab i cemiplimab. Atezolizumab oraz durwalumab to z kolei przedstawiciele przeciwciał anty-PD-L1. Innym rodzajem przeciwciał monoklonalnych stosowanych w terapii NDRP są ipilimumab i tremelimumab, które są skierowane przeciw antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4 blokują hamujące sygnały dla limfocytów T oraz zwiększają liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, co z kolei mobilizuje limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym (Tabela 16) [18].

Przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1 mogą być stosowane w monoterapii, w skojarzeniu z CTLA-4 (zarejestrowane jest skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu oraz tremelimumabu i durwalumabu) i/lub z chemioterapią [35].

Tabela 16.
Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP [35]

Przeciwciało	Nazwa handlowa	Kierunek (cel) działania
Tislelizumab	Tevimbra	PD-1
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1
Atezolizumab	Tecentriq	PD-L1
Cemiplimab	Libtayo	PD-1
Niwolumab	Opdivo	PD-1
Durwalumab	Imfinzi	PD-L1
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4
Tremelimumab	Imjudo	CTLA-4

Zarejestrowany w kwietniu 2024 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) we wskazaniu NDRP tislelizumab to humanizowane przeciwciało o zmodyfikowanym regionie Fc. Zniwelowanie części Fc zminimalizowało wiązanie z FcγR na makrofagach ograniczając oporność na leczenie poprzez fagocytzę zależną od przeciwciał, która występuje w przypadku innych inhibitorów anty-PD-1, które nie posiadają modyfikacji regionu Fc [8]. Tislelizumab wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1, kompetencyjnie blokuje zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1. Tislelizumab charakteryzuje się wysoką swoistością i powinowactwem. Powierzchnia wiązania tislelizumabu z PD-1 jest większa niż w przypadku innych przeciwciał anty-PD-1 takich jak pembrolizumab i niwolumab i w dużym stopniu pokrywa się z powierzchnią wiązania PD-1/PD-L1 co prowadzi do niemal całkowitego zablokowania wiązania PD-L1 i tym samym efektywniejszej aktywacji układu immunologicznego ukierunkowanego na komórki nowotworowe [6, 7].

Skuteczność tislelizumabu stosowanego w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym leczeniu pochodnymi platyny potwierdzają wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie RATIONALE-303. W badaniu wykazano, że tislelizumab w porównaniu z chemioterapią jednorodną istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, która jest długotrwała [9].

2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W ocenie skuteczności NDRP stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) określające czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival) definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny [9, 36, 37].

Do oceny skuteczności terapii płaskonabłonkowego NDRP stosuje się też punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie:

- ORR (ang. overall response rate) – odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie, suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- DOR (ang. duration of response) – czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do momentu nawrotu choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- DCR (ang. disease control rate) – wskaźnik kontroli klinicznej, suma odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej i stabilizacji choroby (CR + PR + SDi).
- TTR (ang. time to response) – czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie [9, 36, 37].

Odpowiedź na leczenie może być także określana poprzez wskaźnik korzyści klinicznej (CBR; ang. *clinical benefit rate*), czyli odsetek będący sumą całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej choroby [9].

Obiektywna ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDRP została przeprowadzona z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) w wersji 1.1, będącej zbiorem kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych. Klasyfikacja obejmuje kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych (Tabela 17) [9, 36–38].

Tabela 17.

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST v1.1 [38]

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SDi)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Oceny jakości życia pacjentów z NDRP dokonuje się najczęściej z użyciem skali EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza uzupełniającego dla pacjentów z rakiem płuca EORTC QLQ-LC13 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer*) [36, 37].

Zwalidowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz zawiera 30 pytań podzielone na 3 części:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej (globalnej) jakości życia [39, 40].

Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 są przedstawione w 4-punktowej skali (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Uzyskane punkty są dodawane, a następnie przeliczane w celu uzyskania wartości współczynnika (*score*). Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy *score* dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu danego objawu choroby [39, 40].

EORTC QLQ-LC13 jest kwestionariuszem uzupełniającym do EORTC-QLQ-C30. W ramach 13 - elementowego kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 oceniana jest częstość objawów i problemów związanych z rakiem płuca (m.in. funkcjonowanie układu oddechowego, występowanie kaszlu, wykrztuszanie krwi, występowanie zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, wypadanie włosów, bóle w klatce piersiowej). Odpowiedzi na pytania z kwestionariusza przedstawia się w takiej samej, 4-punktowej skali jak w przypadku kwestionariusza podstawowego EORTC-QLQ-C30 [41].

Dodatkowo, poza wyżej wymienionymi skalami oceny jakości życia, u pacjentów z NDRP stosowany jest kwestionariusz EQ-5D-5L. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii (EQ 5D 5L):

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort

- niepokój / przygnębienie [42]

Druga część kwestionariusza zawiera tzw. skalę wartościowania (EQ-5D-VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) [42].

W ramach analizy bezpieczeństwa terapii ocenia się występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE; ang. *Treatment Emergent Adverse Event(s)*) lub zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (TRAE; ang. *Treatment Related Adverse Event(s)*). Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych podlega ocenie zgodnie z kryteriami terminologii Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE; ang. *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [9, 36, 37]. Obecnie najnowsza wersja kryteriów oznaczona jest numerem 6.0. W badaniu rejestracyjnym dla tislelizumabu obejmującym populację będącą przedmiotem niniejszej analizy stosowano kryteria NCI-CTCAE w wersji 5.

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w zaawansowanym NDRP zidentyfikowano 10 dokumentów opublikowanych przez 6 różnych organizacji (Tabela 18). Ze względu na będącą przedmiotem analizy populację, która nie obejmuje chorych z mutacjami/rearanżacjami w niniejszym rozdziale opisano zalecenia dla osób bez ww. zaburzeń molekularnych.

Tabela 18.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2022	[43]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP	2023 (2024)	[44, 45]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2024	[46]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2019 (2024)	[47]
	Niwolumab w leczeniu zaawansowanego NDRP po uprzednim leczeniu z zastosowaniem chemioterapii	2020-2021	[48, 49]
	Nintedanib + docetaksel w 2. linii leczenia przerzutowego lub miejscowo nawracającego NDRP	2015	[50]
	Atezolizumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP uprzednio leczonego chemioterapią	2018	[51]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2025	[52]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP	2024	[53]
	Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w raku płuca	2023	[54]

Postępowanie terapeutyczne w 2. i kolejnych liniach leczenia systemowego zaawansowanego NDRP jest uzależnione od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, w tym od typu morfologicznego i histologicznego nowotworu, obecnych zmian molekularnych oraz leczenia zastosowanego w 1. linii [43, 44, 46, 54, 55].

Pacjenci z NDRP przyjmujący w 1. linii leczenia schematy CTH, w dalszej kolejności powinni otrzymać immunoterapię. Wymienianymi w tym przypadku przez wytyczne praktyki klinicznej lekami immunoterapeutycznymi są:

- pembrolizumab w monoterapii,
- niwolumab w monoterapii,
- atezolizumab w monoterapii [43, 44, 46, 48–50, 52, 54, 55].

Pozostałymi, wskazywanymi przez polskie i zagraniczne towarzystwa opcjami leczenia pacjentów w 2. linii NDRP są:

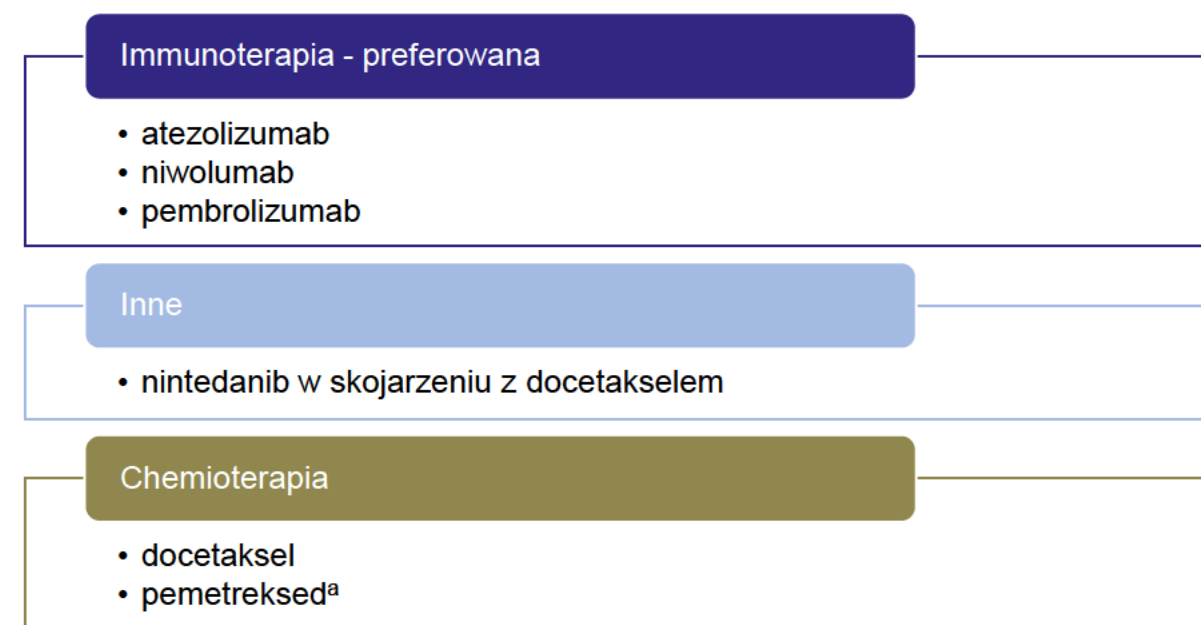
- chemioterapia jednolekowa, w ramach której najczęściej wymieniane są docetaksel i pemetreksed,
- nintedanib + docetaksel [43, 44, 48, 55].

Amerykańska NCCN w wytycznych ze stycznia 2025 roku wskazuje również na możliwość zastosowania w 2. linii leczenia również ramucyrumabem z docetakselem oraz leczenie fam-trastuzumabem derukstekanem [52].

W zidentyfikowanych dokumentach z zaleceniami klinicznymi nie wymieniono informacji o tislelizumabie. Należy jednak zaznaczyć, że w większości omawiane powyżej dokumenty z wytycznymi praktyki klinicznej zostały opublikowane przed rejestracją tislelizumabu przez EMA we wskazaniu NDRP (kwiecień 2024 roku) [56].

Rysunek 3.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu obejmującym NDRP w 2. i kolejnych liniach leczenia



a) Pemetreksed jest zalecany dla chorych z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku w Polsce leczenie zaawansowanego raka płuca odbywa się w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” oraz katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) [5].

Ze względu na definicję populacji docelowej, która wyklucza obecność zaburzeń cytogenetycznych, w poniższym rozdziale nie opisywano opcji terapeutycznych refundowanych u pacjentów z obecnością zaburzeń molekularnych takich jak mutacje w genach EGFR lub KRAS i rearanżacje w genach ALK lub ROS1. Opisano natomiast opcje finansowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca bez wyżej wymienionych zmian lub z nieznanym statusem wymienionych zaburzeń molekularnych.

PROGRAM LEKOWY B.6

Program Lekowy B.6. obejmuje leczenie pacjentów z NDRP:

- niwolumabem lub atezolizumabem we wszystkich typach NDRP, w kolejnych liniach leczenia, jeżeli wcześniej nie stosowano immunoterapii lub immunochemioterapii.
- Nintedanibem dodanym do docetakselu u chorych z gruczołowym typem NDRP, w kolejnej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii lub immunochemioterapii [5].

Spośród wszystkich opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3), u pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym stosowaniu terapii opartej na pochodnych platyny refundacji w Polsce podlegają:

- niwolumab,
- atezolizumab,
- nintedanib w skojarzeniu z docetakselem.

LEKI REFUNDOWANE W POLSCE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII (ZAŁĄCZNIK C DO OBWIESZCZENIA)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) w Polsce finansowanych jest szereg leków zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 19).

Jak zaznaczono w Rozdz. 3 u pacjentów z zaawansowanym NDRP po wcześniejszym stosowaniu terapii opartej na pochodnych platyny zalecana do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej jest chemioterapia jednolekowa w postaci:

- docetakselu,
- pemetreksedu.

Oba powyższe leki objęte są refundacją w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 19).

Tabela 19.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [5, 57]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kategoria dostępności	OD
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
	Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan (tabletki)*	Rp	B
	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu), Cyclophosphamide Sandoz	Lz ^a	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin - Ebewe	Rp	B
Epirubicyna	Epirubicin – Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gempol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Irinotecan Kabi,	Rp	B
	Irinotecan Accord	Lz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin - Ebewe	Rp	B
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Pemetreksed ^b	Pemetreksed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Sandoz	Rpz	B
Topotekan	Topotecanum Accord	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Rp	B

W tabeli nie uwzględniono gefitynibu i erlotynibu, ze względu na wymóg występowania mutacji genu EGFR [5].

*Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności.

B – bezpłatnie dla pacjenta; LZ – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

a) Brak produktu leczniczego Cyclophosphamide Sandoz w Obwieszczeniu Prezesa URPL z dnia 18 grudnia 2023 roku; dane o kategorii dostępności leku pochodzą ze strony pharminindex.pl.

b) W przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.

4.2.Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania terapii tislelizumabu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanadzie (CDA-AMC/CADTH), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Australii (PBAC). Żadna z ww. agencji nie wydała jeszcze rekomendacji finansowej dla omawianej interwencji, przy czym agencja brytyjska jest aktualnie w toku prac nad rekomendacjami dla tislelizumabu w 1. oraz 2 i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP (na stronie agencji nie podano jednak daty zakończenia przygotowania rekomendacji) [58, 59].

Nie odnaleziono informacji o rekomendacjach finansowania tislelizumabu we wskazaniu NDRP wydanych przez pozostałe agencje.

Tabela 20.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania tislelizumabu w leczeniu NDRP

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazania
AOTMiT	BR	x
NICE	Ocena w toku [58, 59]	Leczenie zaawansowanego NDRP w 1. linii w skojarzeniu [59], Leczenie zaawansowanego NDRP, wcześniej leczonego związkami platyny [58] ^a
SMC	BR	x
IQWiG	BR	x
CDA-AMC/CADTH	BR	x
PBAC	BR	x
HAS	BR	x

a) W trakcie prac nad niniejszą analizą nie podano daty zakończenia prac nad rekomendacją.

BR – brak rekomendacji.

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy B.6

Ze względu na definicję populacji docelowej, która wyklucza obecność mutacji lub rearanżacji genowych w poniższym rozdziale nie przedstawiono informacji o liczbie pacjentów leczonych terapiami stosowanymi w przypadku zaburzeń molekularnych takich jak mutacje w genach EGFR lub KRAS i rearanżacje w genach ALK lub ROS1. Opisano natomiast opcje finansowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca bez wyżej wymienionych zmian lub z nieznanym statusem wymienionych aberracji.

Spośród leków finansowanych w ramach programu lekowego B.6, które mogą być stosowane u pacjentów z zaawansowanym NDRP w 2 i kolejnych liniach leczenia najczęściej w 2023 roku i w pierwszej połowie 2024 roku stosowano niwolumab. Należy jednak zaznaczyć, że niwolumab jak i atezolizumab refundowane są w szerszej populacji pacjentów, w tym u pacjentów o różnej histologii NDRP i leczonych w różnych liniach leczenia [60].

Nintedanib, stosowany wyłącznie od 2. linii leczenia, w ostatnich latach był stosowany u ok. 200 pacjentów (Tabela 21) [60].

Tabela 21.
Liczba pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi i nintedanibem w ramach programu lekowego B.6 we wskazaniu obejmującym 2. i kolejną linię leczenia zaawansowanego NDRP¹ [60]

Lek	Liczba osób otrzymujących dany lek		
	2022	2023	2024 (I półrocze)
Immunoterapia			
Atezolizumab (1L NSQ, 1L SQ, ≥2L)	1494	1700	1298
Niwolumab (1L NSQ, 1L SQ, ≥2L)	1014	1637	1358
Inne leki			
Nintedanib (≥2L)	147	198	155

NSQ – NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej (ang. *nonsquamous*); SQ – NDRP o histologii płaskonabłonkowej (ang. *squamous*)

¹ Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w przedstawionych powyżej danych nie przedstawiono informacji o pacjentach leczonych lekami ukierunkowanymi molekularnie.

[illegible]

6. Wstępna analiza kliniczna

W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano badanie rejestracyjne dla tislelizumabu stosowanego w monoterapii u pacjentów z NDRP po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem pochodnych platyny (RATIONALE-303). W badaniu RATIONALE-303 porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu z jednolekową CTH, którą stanowił docetaksel.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz aktualnym statusem refundacyjnym w Polsce u pacjentów z NDRP leczonych wcześniej pochodnymi platyny poza immunoterapią możliwe jest zastosowanie chemioterapii jednolekowej w postaci docetakselu lub pemetreksedu. Należy zaznaczyć jednak, że pemetreksed jest zalecaną opcją leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, a więc jedynie u części analizowanej populacji docelowej. [REDACTED]

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących tislelizumabem z potencjalnym komparatorem pemetreksedem przeprowadzono wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie ze sobą skuteczności docetakselu i pemetreksedu.

W ramach wstępnej analizy klinicznej skorzystano z wyników badań randomizowanych oraz wyników metaanalizy przedstawionych w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla leku Keytruda (AWA 2016), przytaczanych i cytowanych również w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tecenriq (AWA 2018) oraz leku Lumykras (Uzupełnienie analizy z 2022 roku). W wszystkich wymienionych procesów przedstawione wyniki zostały zaakceptowane przez AOTMiT jako odpowiadające przyjętym przez wnioskodawców założeniom [62–64]. W toku niniejszej analizy nie odnaleziono danych nowszych niż te opisane poniżej.

Wyniki analizy w zakresie wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX i DOC odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (Tabela 23, Tabela 24). Przedstawione porównanie wskazuje, pemetreksed i docetaksel mają porównywalną skuteczność.

Na podstawie wstępnej analizy klinicznej w zakresie porównania pemetreksed vs docetaksel można wnioskować, że oceniane leki cechują się zbliżoną skutecznością. Wobec powyższego zasadne jest uznanie, że schemat jednolekowej CTH zastosowany w grupie kontrolnej badania RATIONALE-303 jest wystarczający i odpowiedni do wnioskowania o skuteczności tislelizumabu względem standardowo stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP jednolekowych schematów chemioterapii (docetaksel, pemetreksed).

Tabela 23.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX vs DOC na podstawie AKL Keytruda 2016 [62]

Źródło danych	PMX		DOC		PMX vs DOC	
	Nb	Mediana [95% CI]	Nb	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Hanna 2004	283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	288	7,9 mies. [6,3; 9,2]	0,99 [0,82; 1,20]	0,93
		8,3 mies. [7,0; 9,4]		8,0 mies. [6,6; 9,3]	0,97 [0,81; 1,15]	bd
Vergnenegre 2011	75	6,4 mies. (4,8–8,4)	75	8 mies. (5,12–10,4)	1,17 [0,83; 1,64]	bd
Sun 2013	107	11,7 mies. [8,7; NA]	104	12,2 mies. [9,1; NA]	1,14 [0,78; 1,68]	0,492
		11,4 mies. [8,6; 13,4]		11,5 mies. [8,9; 15,2]	1,02 [0,84; 1,40]	0,917
Dong 2014	54	8,5 mies. (1,1)	55	8,4 mies. (1,1)	bd	NS
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011, Sun 2013 podstawowe)	465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	467	Zakres: 7,9–12,2 mies.	1,05 [0,90; 1,22]	0,63
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011, Sun 2013 przedłużenie)	465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	467	Zakres: 8,0–11,5 mies.	1,01 [0,89; 1,16]	0,63
METAANALIZA (Hanna 2004 podstawowe, Vergnenegre 2011)	358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 7,9–8,0 mies.	1,03 [0,87; 1,22]	0,40
METAANALIZA (Hanna 2004 przedłużenie, Vergnenegre 2011)	358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	363	Zakres: 8,0 mies.	1,01 [0,86; 1,18]	0,34

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NS – wartość nieistotna statystycznie

* Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

Tabela 24.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PMX vs DOC na podstawie AKL Keytruda 2016 [62]

Źródło danych	PMX		DOC		PMX vs DOC	
	Nb	Mediana [95% CI]	Nb	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Hanna 2004	283	2,9 mies. (0–18,2)a	288	2,9 mies. (0–19,5)a	0,97 [0,82; 1,16]	0,759
Vergnenegre 2011	75	2,5 mies. [2,1; 3,9]	75	2,8 mies. [2,2; 4,2]	bd	NS
Sun 2013	107	2,8 mies. [1,8; 3,1]	104	3,1 mies. [2,8; 3,7]	1,05 [0,75; 1,46]	0,770
Dong 2014	bd	bd	bd	bd	bd	bd
METAANALIZA (Hanna 2004, Sun 2013)	390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	392	Zakres 2,9–3,1 mies.	0,99 [0,85; 1,15]	0,68

NA – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NS – wartość nieistotna statystycznie

* Wartość p dla pojedynczych badań z publikacji, wartość p dla metaanalizy – z testu dla heterogeniczności.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

7.2. Interwencja

- Tislelizumab w monoterapii (TIS).

7.3. Komparatory

- Atezolizumab w monoterapii (ATEZO),
- niwolumab w monoterapii (NIV),
- nintedanib + docetaksel (NIN + DOC),
- chemioterapia jednolekowa (docetaksel lub pemetreksed).

UZASADNIENIE

Jak zalecają wytyczne AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zalecaną formą leczenia pacjentów z NDRP w III lub IV stopniu zaawansowania i bez obecności mutacji i rearanżacji genetycznych (EGFR, ALK, ROS1), którzy byli wcześniej leczeni schematami chemioterapii jest immunoterapia w postaci pembrolizumabu, atezolizumabu i niwolumabu stosowanych w formie monoterapii. Ponadto wytyczne praktyki klinicznej zalecają w populacji docelowej także nintedanib skojarzony z docetakselem, a także chemioterapię jednolekową, gdzie wymienia się docetaksel i pemetreksed (PTOK, ESMO). Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)” refundowany w docelowej populacji jest atezolizumab i niwolumab. W ramach programu refundowany jest także nintedanib w skojarzeniu z docetakselem. W ramach katalogu chemioterapii finansowane są docetaksel i pemetreksed. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

7.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne,
- porównania pośrednie.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Tislelizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FF09 [65].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach metodą komórkową (ang. *cell-based assays*) w warunkach *in vitro* [65].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego [65].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami [65].

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub
- NDRP z przerzutami [65].

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny. Pacjenci z mutacją genu EGFR lub ALK powinni otrzymać terapie celowane przed podaniem tislelizumabu [65].

Rak płaskonabłonkowy przełyku

Produkt leczniczy Tevimbra w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub OSCC po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [65].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem leczniczym Tevimbra musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów. Pacjenci z NDRP pierwszego rzutu powinni być oceniani pod kątem leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych potwierdzonej certyfikowanym testem będącym wyrobem medycznym do diagnostyki *in vitro* [65].

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie [65].

Dawkowanie w leczeniu skojarzonym

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana w infuzji dożylnej raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią.

Jeśli produkt leczniczy Tevimbra i chemioterapia są podawane tego samego dnia, produkt leczniczy Tevimbra należy podać przed chemioterapią. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego podawanego w chemioterapii w celu ustalenia dawkowania, a także zaleceniami dotyczącymi stosowania kortykosteroidów przed chemioterapią w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z chemioterapią [65].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do infuzji dożylnych [65].

Pierwsza infuzja powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do wlewów dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek [65].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [65].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu w monoterapii to niedokrwistość (29,2%), uczucie zmęczenia (22,9%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20,9%). U pacjentów stosujących tislelizumab podawany w skojarzeniu z chemioterapią najczęściej występują zdarzenia hematologiczne: niedokrwistość (88,3%), neutropenia (86,5%) i małopłytkowość (67,0%). Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu przedstawiono poniżej (Tabela 25) [65].

Tabela 25.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią [65].

Bardzo często (≥1/10)		Często (≥1/100 do <1/10)	
monoterapia	leczenie skojarzone	monoterapia	leczenie skojarzone
Niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, kaszel, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, zmniejszony apetyt, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zapalenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, hipokaliemia, kaszel, duszności, zapalenie płuc, nudności, biegunka, wysypka, ból stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie apetytu, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zapalenie płuc, małopłytkowość, neutropenia, limfopenia, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiperglikemia, hiponatremia, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze, duszności, nudności, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie wątroby, ból stawów, ból mięśni, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Cukrzyca, zapalenie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, świąd, ból mięśni, zapalenie stawów, reakcje związane z infuzją

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tevimbra otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 15 września 2023 roku [65].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku finansowaniu ze środków publicznych nie podlega żaden produkt leczniczy zawierający tislelizumab [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem tislelizumabu jest Tevimbra – wytwórcy: Novartis Farmacéutica S.A., Novartis Pharma GmbH; podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited [57].

8.2. Atezolizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1). Kod ATC: L01FF05 [66].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin [66].

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1 [66].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Tecentriq występuje w postaci:

- koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu mieści się w zakresie 5,5–6,1, a osmolalność wynosi 129–229 mOsm/kg;
- roztworu do wstrzykiwań. Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu mieści się w zakresie 5,5–6,1, a osmolalność wynosi 359–459 mOsm/kg [66].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zaawansowany NDRP

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie [66].

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK [66].

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK [66].

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny [66].

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapię ukierunkowaną molekularnie [66].

NDRP we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK [66].

Drobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) [66].

Rak urotelialny

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

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ [66].

Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC)

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej [66].

Rak wątrobowokomórkowy

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub neresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego [66].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej (Tabela 26) [66].

Tabela 26.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq [66]

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Monoterapia atezolizumabem		
Leczenie pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie drugiego rzutu w NDRP	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Terapia skojarzona atezolizumabem		
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną	tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia	toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [66].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem atezolizumabem w monoterapii należą zmęczenie (29%), zmniejszony apetyt (20%) i wysypka (20%). W przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi najczęściej zgłaszano niedokrwistość (37%), neutropenia (37%) i nudności (36%). Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$) zestawiono poniżej (Tabela 27) [66].

Tabela 27.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem [66]

Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Bardzo często ($\geq 1/10$)	
Zakażenie układu moczowego, zmniejszony apetyt, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, świąd, ból stawów, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	Zakażenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, neutropenia obwodowa, ból głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, wysypka, świąd, łysienie, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe
Często ($\geq 1/100$)	
Małopłytkowość, reakcja związana z wlewem, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia, choroby osierdzia, hipotensja, zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie nosogardzieli, zapalenie jelita grubego, ból brzucha, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła, suchość w jamie ustnej, wzrost aktywności AST, wzrost aktywności ALT, zapalenie wątroby, suchość skóry, bóle mięśniowo-szkieletowe, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, choroba grypopodobna, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Posocznica, limfopenia, reakcja związana z wlewem, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, omdlenie, zawroty głowy, dysfonia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT, białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecentriq otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 21 września 2017 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022 roku [66].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku produkt leczniczy Tecentriq zawierający atezolizumab podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.5. i B.6. [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE NA RYNKU

Dostępnym w Polsce preparatem atezolizumabu jest Tecentriq – wytwórca: Roche Pharma AG; podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH [57].

8.3. Niwolumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01 [67].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 [67].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) [67].

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg [67].

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu:

- jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu,
- jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu,

- jedna fiołka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu,
- jedna fiołka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu [67].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

NDRP

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [67].

Leczenie neoadjuwantowe NDRP

Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$ [67].

Czerniak

Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza [67].

Leczenie uzupełniające czerniaka

Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji [67].

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów [67].

Rak nerkowokomórkowy

Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych, a w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. W skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów [67].

Klasyczny chłoniak Hodgkinga

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkinga po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną [67].

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych [67].

Rak urotelialny

Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny [67].

Leczenie uzupełniające raka urotelialnego

Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC [67].

Rak jelita grubego w tym odbytnicy z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie [67].

Płaskonabłonkowy rak przełyku

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ [67].

Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ [67].

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny [67].

Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej [67].

Gruzołakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku

Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczołakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 [67].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów [67].

Opdivo w monoterapii

Zalecana dawka w leczeniu NDRP wynosi 240 mg co 2 tygodnie podawana w 30-minutowym wlewie [67].

Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

Zalecana dawka w leczeniu NDRP wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby [67].

Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania) [67].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [67].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niwolumabem w monoterapii należą zmęczenie (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%) i biegunka (26%). W przypadku leczenia skojarzonego z ipilimumabem najczęściej zgłaszano zmęczenie (50%), wysypka (38%) i biegunka (37%). Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$) zestawiono poniżej (Tabela 28) [67].

Tabela 28.

Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych niwolumabem [67]

Niwolumab w monoterapii	Niwolumab w leczeniu skojarzonym
Bardzo często ($\geq 1/10$)	
Zakażenie dróg oddechowych, limfocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia	zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, neutropenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, hiponatremia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperkalcemia, hipokalcemia
Często ($\geq 1/100$)	
Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek, eozynofilia, reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość, nadczynności tarczycy, zapalenie tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki, cukrzyca, odwodnienie, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, zmniejszenie masy ciała, polineuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka, częstoskurcz, migotanie przedsionków, nadciśnienie, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, suchość w ustach, zapalenie wątroby, łysienie, bielactwo, pokrzywka, sucha skóra, rumień, skurcz mięśni, osłabienie mięśni, zapalenie stawów, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek), ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze, hipernatremia, hipermagnezemia, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 19 czerwca 2015 roku [67]. W dniu 5 listopada 2020 roku lek uzyskał rejestrację w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu I linii NDRP z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK [68].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku, niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”,
- B.52 „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”,
- B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16),
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkinga (ICD-10: C81)”,
- B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem niwolumabu w Polsce jest Opdivo®, którego wytwórcą jest Bristol-Myers Squibb, S.R.L., Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics (podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb, Pharma EEIG) [57].

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowo-tyrozynowej, kod ATC: L01EX09 [69].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenosynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (perycytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src) [69].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka). Vargatef 100 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100” [69].

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150” [69].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu [69].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem [69].

Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia. W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg [69].

Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [69].

Sposób podania

Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć [69].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [69].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$)) zestawiono poniżej (Tabela 29) [69].

Tabela 29.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [69]

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ do $<10\%$)
Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna); zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej; neuropatia obwodowa; krwawienie; biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy alkalicznej we krwi; zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej), wysypka, łysienie.	Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica; małopłytkowość; odwodnienie, zmniejszenie masy ciała; ból głowy; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie; hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; świąd; białkomocz.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Vargatef, zawierający nintedanib, otrzymał w dniu 21 listopada 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpień 2019 roku [69].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku nintedanib (produkty lecznicze Ofev i Vargatef) jest obecnie dostępny bezpłatnie w ramach programów lekowych:

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”,
- B.135 „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34) [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE\

Dostępnymi w Polsce preparatami zawierającymi nintedanib są:

- Ofev – wytwórca: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH;
- Vargatef – wytwórca: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH [57].

8.4. Nintedanib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowo-tyrozynowej, kod ATC: L01EX09 [69].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (perycytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src) [69].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka). Vargatef 100 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwińowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100” [69].

Vargatef 150 mg kapsułki miękkie Podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150” [69].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu [69].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem [69].

Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia. W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg [69].

Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [69].

Sposób podania

Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć [69].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [69].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$)) zestawiono poniżej (Tabela 29) [69].

Tabela 30.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [69]

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ do $<10\%$)
Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna); zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej; neuropatia obwodowa; krwawienie; biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie fosfatazy alkalicznej we krwi; zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej, wysypka, łysienie.	Gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica; małopłytkowość; odwodnienie, zmniejszenie masy ciała; ból głowy; żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie; hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; świąd; białkomocz.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Vargatef, zawierający nintedanib, otrzymał w dniu 21 listopada 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpień 2019 roku [69].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku nintedanib (produkty lecznicze Ofev i Vargatef) jest obecnie dostępny bezpłatnie w ramach programów lekowych:

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10: J84.1)”,
- B.135 „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34) [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE\

Dostępny w Polsce preparatami zawierającymi nintedanib są:

- Ofev – wytwórca: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH;
- Vargatef – wytwórca: Boehringer Ingelheim France, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH [57].

8.5.Docetaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD 02 [70].

MACHANIZM DZIAŁANIA

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów [70].

Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [70].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej [70].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych [70].

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi [70].

Docetaksel:

- w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu;
- w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący;
- w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów;
- w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny [70].

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [70].

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Docetaksel w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *androgen-deprivation therapy*, ADT), z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami [70].

Gruzołakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [70].

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [70].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [70].

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie [70].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. Jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii [70].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą [70].

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów. Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem [70].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujących u pacjentów leczonych docetakselem przedstawiono poniżej.

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [70]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Zakażenia; neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, brak łaknienia; obwodowa neuropatia czuciowa i ruchowa, zaburzenia smaku, duszność, zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka; łysienie, odczyny skórne, zmiany w obrębie paznokci, bóle mięśni, astenia, zatrzymanie płynów, ból.	Zakażenia związane z neutropenią, trombocytopenia, zaburzenia rytmu serca; niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, krwotoki, zaparcia, ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, bóle stawów, reakcja w miejscu wlewu, ból w klatce piersiowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AST i ALT.

STATUS REJESTRACYJNY

Docetaxel (produkt leczniczy Taxotere®, podmiot odpowiedzialny Sanofi Winthrop Industrie) otrzymał w dniu 27 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Data przedłużenia pozwolenia to 24 stycznia 2006 roku [70].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku produkty lecznicze Docetaxel Accord® oraz Docetaxel-Ebewe, zawierające docetaxel, są obecnie refundowane w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem docetakselu jest Docetaxel-Ebewe – wytwórcy: Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Fareva Unterach GmbH; podmiot odpowiedzialny: Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG [57].

8.6. Pemetreksed

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04 [71].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folianiny niezbędne dla podziału komórek [71].

W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych [71].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji – liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonkawożółtej lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty roztwór [71].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej [71].

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [71].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [71].

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania, jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [71].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [71].

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny [71].

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [71].

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę [71].

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksesem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć, co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B₁₂ (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzykiwania witaminy B₁₂ można wykonywać w dniu podawania pemetreksedu [71].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce [71].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu (Tabela 32) [71].

Tabela 32.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu [71]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie ^a , zapalenie gardła, neutropenii, leukopenia, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zapalenie jamy ustnej, jadłowstręt, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, łuszczenie skóry, zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b , uczucie zmęczenia	Sepsa ^c , gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba płytek krwi, nadwrażliwość, odwodnienie, zaburzenia smaku, neuropatia nerwów ruchowych i czuciowych, zawroty głowy, zapalenie spojówek, suchość oczu, wzmożone łzawienie, suche zapalenie rogówki i spojówki, obrzęk powiek, choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, niestrawność, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie stężenia ALT, zwiększenie stężenia AST, hiperpigmentacja, świąd, rumień wielopostaciowy, łysienie, pokrzywka, niewydolność nerek, zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej, gorączka, ból, obrzęk, ból w klatce piersiowej, zapalenie błon śluzowych, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy

a) z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii; b) obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatiną; c) śmiertelne w niektórych przypadkach;

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Pemetrexed Accord otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 16 listopada 2020 roku [71].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku, pemetreksed (produkt leczniczy Pemetreksed SUN, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi oraz Pemetrexed Sandoz) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 33.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Pemetrexed Eugia	APL Swift Services (Malta) Ltd. Arrow Generiques Generis Farmacêutica, S.A.	Eugia Pharma (Malta) Ltd.
Pemetrexed EVER Pharma	EVER Pharma Jena GmbH	EVER Valinject GmbH
Pemetrexed Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Fareva Unterach GmbH	Sandoz GmbH
Pemetreksed SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Bibliografia

1. GLOBOCAN 2022. Cancer today - statistics. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/> (9.10.2024).
 2. KRN. (2022) Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (19.2.2025).
 3. American Cancer Society. (2024) Lung Cancer Survival Rates. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (5.11.2024).
 4. Moro-Sibilot D, Smit E, Carpeño J de C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, Kraaij K, Nacerddine K, Dyachkova Y, Smith KT, Taipale K, Girvan AC, Visseren-Grul C, Schnabel PA. (2015) Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 88(2):215–222.
 5. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/a7384714-28a1-4781-81da-85221c5902c1> (19.12.2024).
 6. BeiGene Receives European Commission Approval for Tiselizumab as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer – NASDAQ (US) Website. Dostęp: <https://ir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-tiselizumab-as-treatment-for-non-small-cell-lung-cancer/674be3d8-3577-48c9-be74-b57e5c1aad93/> (23.2.2025).
 7. Feng Y, Hong Y, Sun H. (2019) The molecular binding mechanism of tiselizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab.
 8. Drugbank online. Tiselizumab. Dostęp: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14922> (14.10.2024).
 9. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, i in. (2023) Tiselizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 18(1):93–105.
 10. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD 10 Version: 2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (1.10.2024).
 11. WHO. (2024) International Classification of Diseases - ICD 11. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> (1.10.2024).
 12. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice* 18(1):1–39.
-
14. Manxhuka B, Hofmarcher T. (2024) Cancer Dashboard for Poland – Lung cancer. The Swedish Institute for Health Economics Dostęp: https://ihe.se/app/uploads/2024/09/IHE_-_Lung-Cancer_Dashboard_Poland_.pdf (9.10.2024).
 15. European Commission. (2022) European Cancer Information System (ECIS). Dostęp: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/en> (8.10.2024).
 16. Raso MG, Wistuba II. (2007) Molecular Pathogenesis of Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and a Proposal for Tissue Banking to Facilitate Identification of New Biomarkers. *Journal of Thoracic Oncology* 2(7, Supplement 3):S128–S135.
 17. Szczeklik A, Gajewski P. J. Jassem, Rak płuca *Interna Szczeklika 2024 [wydanie elektroniczne, dostępne w aplikacji EmPendium]* Kraków 2024.
 18. Jassem J, Wysocki WM, Mejza F. (2024) Interna - mały podręcznik. Rak płuca (mp.pl). Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.3.14.1>. (1.10.2024).
 19. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostęp: <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf>.
 20. MZ. Profilaktyka onkologiczna. Program badań w kierunku wykrywania raka płuca. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-w-kierunku-wykrywania-raka-pluca> (11.10.2024).
 21. Immunoterapia – jak wyniki badań klinicznych zmieniają algorytmy leczenia chorych na NDRP. Dostęp: <https://www.termidia.pl/onkologia/Immunoterapia-jak-wyniki-badan-klinicznych-zmieniaja-algorytmy-leczenia-chorych-na-NDRP,39169.html> (9.3.2025).
 22. KRN. (2021) Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania> (17.10.2024).

23. mp.pl. (2015) Skala ECOG. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/119778> (16.10.2024).
24. Verschuer U von, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, Jänicke M, Marschner N. (2017) Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer – final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer* 112:216–224.
25. Punchhi G, Hussein A, Kulkarni S. (2024) Real-world survival outcomes of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A single-center retrospective review. *Thoracic Cancer* 15(5):394–401.
26. Hiltbrunner S, Cords L, Kasser S, Freiburger SN, Kreutzer S, Toussaint NC, Grob L, Opitz I, Messerli M, Zoche M, Soltermann A, Rechsteiner M, van den Broek M, Bodenmiller B, Curioni-Fontecedro A. (2023) Acquired resistance to anti-PD1 therapy in patients with NSCLC associates with immunosuppressive T cell phenotype. *Nat Commun* 14(1):5154.
27. Zhou S, Yang H. (2023) Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies. *Front Immunol* 14:1129465.
28. Hechtner M, Eichler M, Wehler B, Buhl R, Sebastian M, Stratmann J, Schmidberger H, Gohrbandt B, Peuser J, Kortsik C, Nestle U, Wiesemann S, Wirtz H, Wehler T, Bals R, i in. (2019) Quality of Life in NSCLC Survivors — A Multicenter Cross-Sectional Study. *Journal of Thoracic Oncology* 14(3):420–435.
29. Prapa P, Papathanasiou IV, Bakalis V, Malli F, Papagiannis D, Fradelos EC. (2021) Quality of Life and Psychological Distress of Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *World J Oncol* 12(2–3):61–66.
30. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. (2019) The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 28(7):1849–1861.
31. ZUS. Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (8.10.2024).
32. HealthQuest oraz HTA Consulting. Rak płuca - 2021. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>.
33. (2022) Opinie pacjentów nt. opieki i leczenia raka płuca w Polsce. Wnioski i rekomendacje. Sekcja Raka Płuca Fundacji TO SIĘ LECZY. Dostęp: https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/02/Raport-Rak-Pluca-TSL-2022_wersja_light.pdf.
34. Gośliński J. (2020) Neurotoksyczność leczenia onkologicznego. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/neurotoksycznosc-leczenia-onkologicznego/> (7.3.2025).
35. Medicines | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (10.3.2025).
36. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2021) Tiselizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 7(5):709–717.
37. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, i in. (2021) Tiselizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 16(9):1512–1522.
38. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
39. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
40. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
41. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A(5):635–642.
42. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. User guide. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf.
43. Krzakowski M, Jassem J. (2022) Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego. Nowotwory klatki piersiowej (PTOK). Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf (22.10.2024).
44. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M. (2023) Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 34(4):358–376.
45. Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E, Castelo-Branco L, Martins-Branco D, Sessa C, Pentheroudakis G, Reck M. (2024) ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guidelines, v1.1

- March 2024. Dostęp: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline> (23.10.2024).
46. Jaiyesimi IA, Leigh NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, Masters G, Schenk EL, Schneider BJ, Sequist L, Singh N, Bazhenova L, Blanchard E, Freeman-Daily J, Furuya N, i in. (2024) Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *JCO* 42(11):e23–e43.
 47. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (23.10.2024).
 48. NICE. (2020) Nivolumab for advanced squamous non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta655/resources/nivolumab-for-advanced-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82609200334789> (23.10.2024).
 49. NICE. (2021) Nivolumab for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta713/resources/nivolumab-for-advanced-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82611131893189> (23.10.2024).
 50. NICE. (2015) Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82602612880837> (23.10.2024).
 51. NICE. (2018) Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/resources/atezolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82606833755845> (23.10.2024).
 52. NCCN. (2025) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2025 — January 14, 2025. Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450> (24.2.2025).
 53. AHS. (2024) Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Driver Mutation Negative. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu012-nslc-mutation-negative.pdf> (22.10.2024).
 54. AHS. (2023) Recommendations Summary. Non-Small Cell Lung Cancer Small Cell Lung Cancer Mesothelioma. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu-nslc-summary.pdf> (22.10.2024).
 55. National Cancer Institute. (2024) Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - NCI. *pdqCancerInfoSummary*, Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (22.10.2024).
 56. EMA. (2024) CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tevimbra-ii-08_en.pdf (29.10.2024).
 57. URPL. (2024) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 20 grudnia 2024 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/141/akt.pdf (23.12.2024).
 58. NICE. (2025) Tiselizumab for treating advanced non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy ID6161 In development [GID-TA11099]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11099> (19.2.2025).
 59. NICE. (2025) Tiselizumab in combination for untreated advanced non-small-cell lung cancer ID6162 In development [GID-TA11101]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11101> (19.2.2025).
 60. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (4.11.2024).
-
62. AOTMiT. Zlecenie nr 207/2016. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4783-207-2016-zlc; AKL>.
 63. AOTMiT. (2018) Zlecenie nr 16/2018. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016.
 64. AOTMiT. (2022) Zlecenie 137/2022. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AW/137_AW_OT.4231.74.2022_Lumykras_minimalne_odpowiedz.pdf.
 65. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tiselizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (9.10.2024).
 66. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (19.12.2024).

67. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (23.12.2024).
68. European Commission. (2020) Union Register of medicinal products for human use. Opdivo Product information. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm> (27.12.2024).
69. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Vargatef (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf (30.12.2024).
70. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Taxotere (docetaxel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_pl.pdf (18.12.2024).
71. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Pemetrexed Accord. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf (18.12.2024).

Spis tabel, rysunków i wykresów

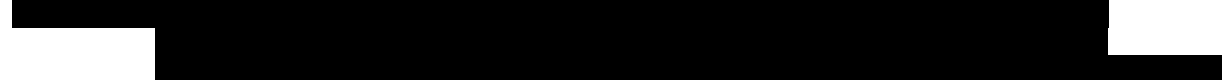
Tabele	
Tabela 1.	Klasyfikacja raka płuca według ICD-10 i ICD-11 [10, 11] 10
Tabela 2.	Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1] 11
Tabela 3.	Zapadalność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]..... 11
Tabela 4.	Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]..... 12
Tabela 5.	Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]..... 12
Tabela 6.	Chorobowość związana z rakiem płuca (ICD-10: C34) wg danych KRN [2]..... 13
Tabela 7.	Zapadalność na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [1, 2]..... 13
Tabela 8.	Umieralność na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku na podstawie danych GLOBOCAN i KRN [1, 2]..... 15
Tabela 9.	Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [17]..... 17
Tabela 10.	Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [17]..... 18
Tabela 11.	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [23]..... 19
Tabela 12.	Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [17] 21
Tabela 13.	Odsetki 6-miesięcznych, rocznych i 3-letnich przeżyć u pacjentów leczonych immunoterapią w 2. linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu CTH [25] 25
Tabela 14.	Korelacja między jakością życia pacjentów z NDRP i problemami psychicznymi związanymi z leczeniem CTH..... 26
Tabela 15.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2022-2024 (ICD-10: C34) [31] 26
Tabela 16.	Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP [35] 29
Tabela 17.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST v1.1 [38]..... 31
Tabela 18.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca 33
Tabela 19.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [5, 57]..... 36
Tabela 20.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania tislelizumabu w leczeniu NDRP 37
Tabela 21.	Liczba pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi i nintedanibem w ramach programu lekowego B.6 we wskazaniu obejmującym 2. kolejną linię leczenia zaawansowanego NDRP [60] 38
	
Tabela 23.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX vs DOC na podstawie AKL Keytruda 2016 [62] 41
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania PMX vs DOC na podstawie AKL Keytruda 2016 [62] 41
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią [65]..... 46
Tabela 26.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq [66]..... 49
Tabela 27.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem [66] 50
Tabela 28.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych niwolumabem [67] 55
Tabela 29.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [69]..... 58
Tabela 30.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych nintedanibem [69]..... 60
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [70] 64

Tabela 32. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu [71]	67
Tabela 33. Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57]	67

Rysunki

Rysunek 1. Podział histologiczny raka płuca. Opracowanie własne na podstawie [12, 13].....	9
Rysunek 2. Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca (opracowanie własne na podstawie Szczeklika 2024)[17]	16
Rysunek 3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu obejmującym NDRP w 2. i kolejnych liniach leczenia	34

Wykresy

Wykres 1. Zapadalność na raka płuca wśród mężczyzn w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [15]	14
Wykres 2. Zapadalność na raka płuca wśród kobiet w krajach Unii Europejskiej w 2022 roku według ECIS [15].....	14
Wykres 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w latach 2012-2018 [3]	22
Wykres 4. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [24]	23
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [24]	23
Wykres 6. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w 1. linii leczenia NDRP [4]	24
Wykres 7. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych immunoterapią w 2. linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu CTH (grupa 2) ^a	25
Wykres 8. Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów [31]	27
Wykres 9. Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [32]	27