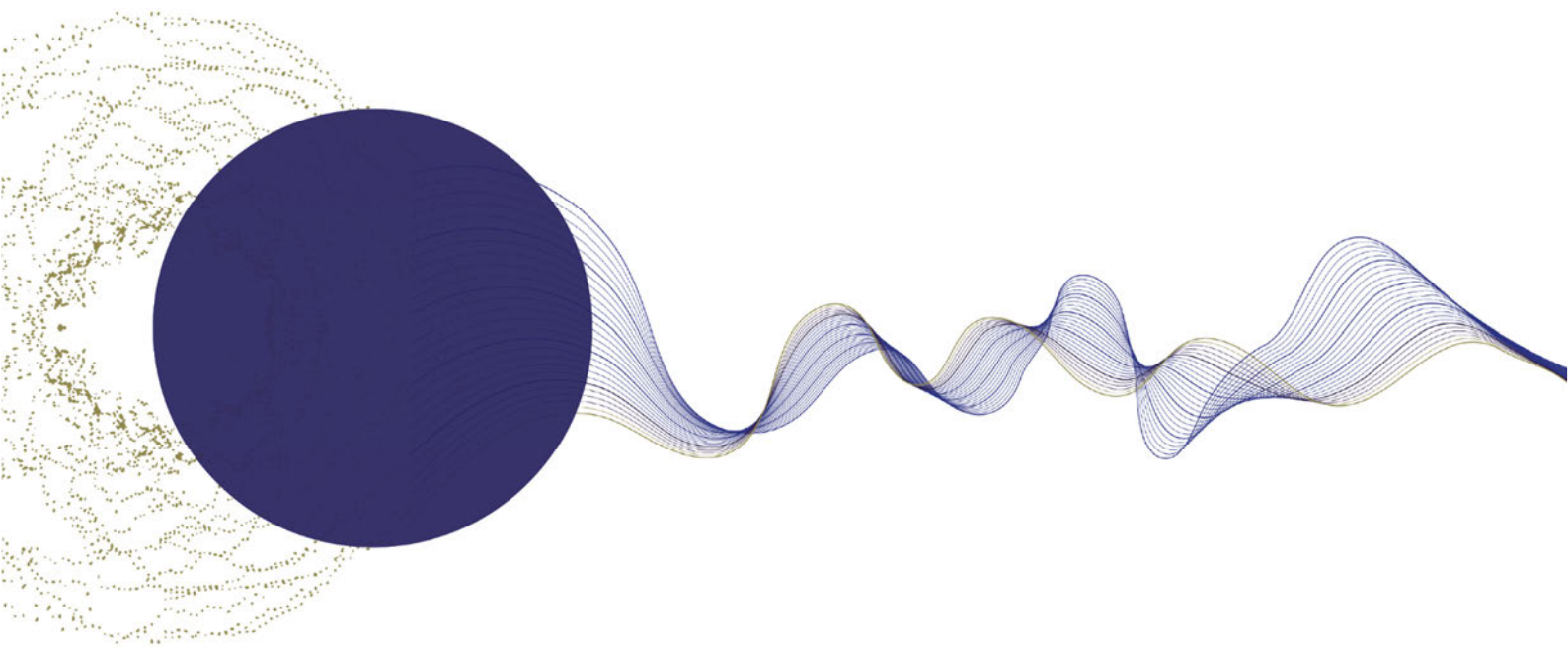




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym

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.423.1.46.2025.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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]

[REDACTED]

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.....	16
2.4. Rozpoznanie.....	18
2.4.1. Diagnostyka	18
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	19
2.4.3. Stan sprawności pacjenta	20
2.5. Przebieg choroby.....	21
2.6. Rokowanie.....	22
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	26
2.8. Metody leczenia.....	28
2.9. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	30
3. Wytoczne praktyki klinicznej	33
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	36
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	36
4.2. Rekomendacje agencji HTA	38
5. Aktualna praktyka kliniczna.....	39
5.1. Program lekowy B.6	39
6. Wstępna analiza kliniczna.....	41
7. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	43
7.1. Populacja.....	43
7.2. Interwencja	43
7.3. Komparatory	43
7.4. Punkty końcowe	44
7.5. Metodyka	45
8. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	46
8.1. Tislelizumab.....	46
8.2. Atezolizumab	49
8.3. Pembrolizumab.....	53
8.4. Cemiplimab.....	60

8.5.	Cisplatyna.....	63
8.6.	Karboplatyna	66
8.7.	Docetaksel.....	69
8.8.	Pemetreksed	72
8.9.	Paklitaksel	76
8.10.	Etopozyd	79
8.11.	Gemcytabina	82
8.12.	Winorelbina.....	84
Bibliografia.....		87
Spis tabel, rysunków i wykresów		92

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 tislelizumabu (produkt leczniczy Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych.

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 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*)).

Aktualnie stosowanymi w Polsce metodami leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP bez obecności zaburzeń molekularnych, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu systemowemu choroby zaawansowanej jest immunoterapia i/lub chemioterapia [5].

Pacjenci z zaawansowanym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) komórek nowotworowych mają w Polsce dostęp do finansowanych w ramach Programu lekowego B.6 3 przeciwciał monoklonalnych z grupy inhibitorów punktów kontrolnych tj. pembrolizumabu, atezolizumabu które są stosowane w monoterapii, a także do finansowanego w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny cemiplimabu. U pacjentów, z zaawansowanym NDRP możliwe jest także stosowanie chemioterapii, najczęściej w postaci schematów dwulekowych z pochodną platyny [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 skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (karboplatyna lub cisplatyna) stosowanym w leczeniu zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP, w którym komórki wykazują wysoką ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$). 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 minimalizująca wiązanie z FcγR na makrofagach [8]).

Skuteczność tislelizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny potwierdzają wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie RATIONALE-304, przeprowadzonego u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP. Stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1 umożliwiła wnioskowanie dotyczące pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie $\geq 50\%$. W badaniu wykazano, że w grupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 tislelizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny w porównaniu z pemetreksedem i pochodną platyny 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]

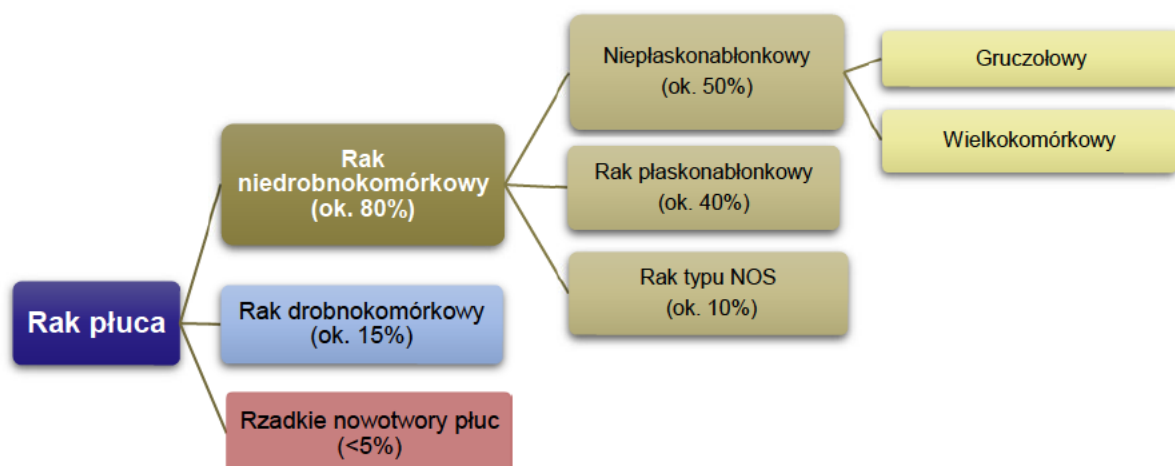


Tabela 1.
Klasyfikacja raka płuca według ICD-10 i ICD-11 [10, 11]

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].

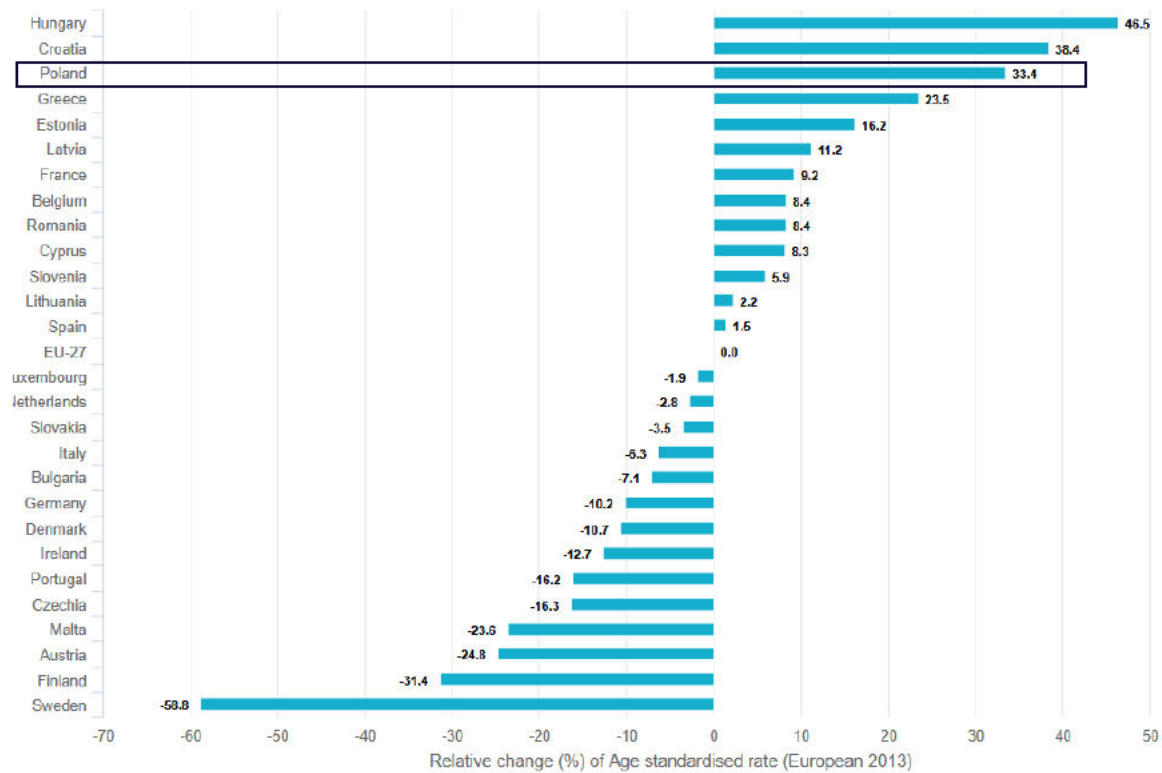
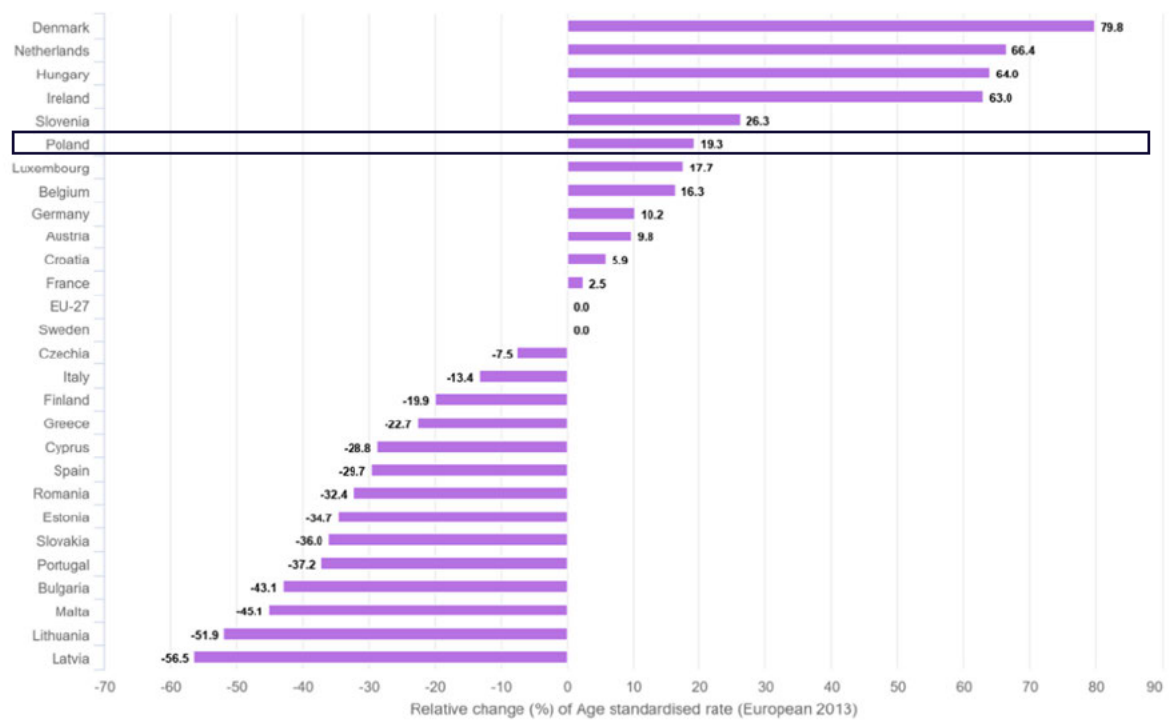
Dane z 2022 roku, zawarte w Europejskim Systemie Informacji o Raku (ang. *European Cancer Information System*; ECIS), wskazują, że zapadalność na raka płuca w Polsce jest wyższa od średniej dla Unii Europejskiej, ponadto w Polsce notuje się odpowiednio trzeci i szósty najwyższy wskaźnik zapadalności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

ODSETEK PACJENTÓW Z NIEPŁASKONABŁONKOWYM NDRP I Z WYSOKĄ EKSPRESJĄ PD-L1 (≥ 50%)

Zgodnie ze źródłami literaturowymi obejmującymi polskie dane, średni odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym typem histologicznym wynosi nieco ponad 50%, pacjenci z typem płaskonabłonkowym stanowią średnio 42%, a z NOS 8% wszystkich pacjentów z NDRP (Tabela 10).

Tabela 9.

Pacjenci z NDRP w podziale na typ histologiczny – dane polskie

Publikacja [ref]	Liczba pacjentów w badaniu	Niepłaskonabłonkowy	Płaskonabłonkowy	NOS
Czyżykowski 2016 [16]	50	40,0%	44,0%	16,0%
Adamowicz 2017 [17]	204	52,0%	41,7%	6,4%
Kasprzyk 2015 [18]	137	48,9%	49,6%	1,5%
Opoka 2013 [19]	69	44,9%	50,7%	4,3%
Kowalski 2024 (badanie POL-MOL) [20]	919	53,8%	37,8%	8,5%
Suwiński 2012 [21]	80	22,5%	62,5%	15,0%
Średnia		50%	42%	8%

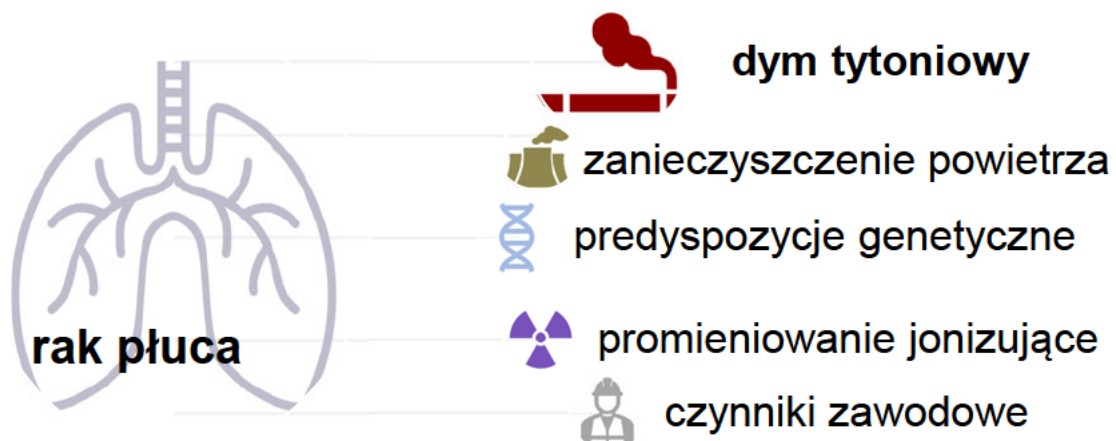
które łącząc się kowalencyjnie z DNA prowadzą do błędnej replikacji i powstawania mutacji [27]. Zaprzestanie palenia stopniowo, w czasie do kilkunastu lat, zmniejsza ryzyko zachorowania, niemniej nigdy nie wraca do poziomu równego osobom niepalącym. Ryzyko zachorowania zwiększa również ekspozycja na 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 [28]. 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 metaplastji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela [28, 29].

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 [28].

Wymienione czynniki mogą nasilać kancerogenne działanie dymu tytoniowego [28].

Rysunek 2.
Czynniki ryzyka rozwoju raka płuca (opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2024)[28]



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 cytogenetycznych 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 [30].

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+) [31, 32].

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 13). Cechy TNM grupuje się według stopni zaawansowania (Tabela 14). Aktualnie obowiązującą wersją klasyfikacji TNM jest edycja z 2017 roku [28, 33].

Tabela 13.
Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [28]

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

Guz pierwotny (T)	
• Ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdza ^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 międzypłuczykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

c) Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdza w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdza 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 osierdza nie ma wpływu na stopień zaawansowania nowotworu.

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

Tabela 14.
Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [28]

Stopień	T	N	M
rak utajony	x	0	0
Stopień 0	is	0	0
Stopień IA1	1(mi)	0	0
	1a	0	0
Stopień IA2	1b	0	0
Stopień IA3	1c	0	0
Stopień IB	2a	0	0
Stopień IIA	2b	0	0
Stopień IIB	1a, 1b, 1c	1	0
	2a	1	0
	2b	1	0
	3	0	0
	1a, 1b, 1c	2	0
Stopień IIIA	2a, 2b	2	0
	3	1	0
	4	0, 1	0
	1a, 1b, 1c	3	0
Stopień IIIB	2a, 2b	3	0
	3	2	0
	4	2	0
	3	3	0
Stopień IIIC	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 15) [28].

Tabela 15.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [34]

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, 28].

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%),
 - krwiotłucie (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 wątrobę;
- objawy ogólnoustrojowe i zespoły paraneoplastyczne:
 - zmęczenie, osłabienie,
 - jadłowstręt, utrata masy ciała,
 - stan podgorączkowy

- o zespoły paranowotworowe – wynikające z aktywności wydzielniczej komórek nowotworowych (Tabela 16) [12, 28].

Tabela 16.
Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [28]

Rodzaj zaburzeń	Objawy
Endokrynologiczne	Zespół Cushinga, hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny
Skórne	Zapalenie skórno-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:

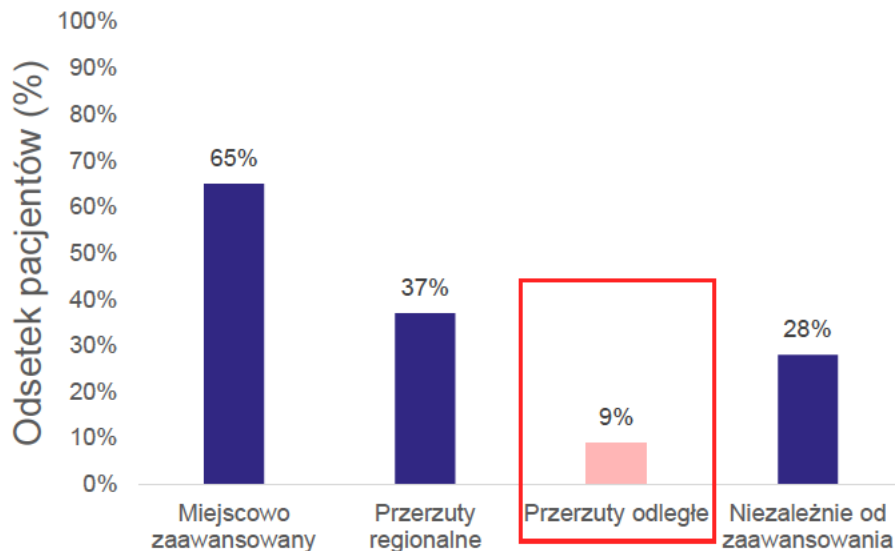
- powiększenie wątroby,
- neuropatia obwodowa,
- uciskowa bolesność kości,
- palce pałeczkowate,
- powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych,
- objawy zespołu żyły głównej górnej, zapalenia płuc, płynu w jamie opłucnej lub worku osierdziowym [28, 29].

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 [28].

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]

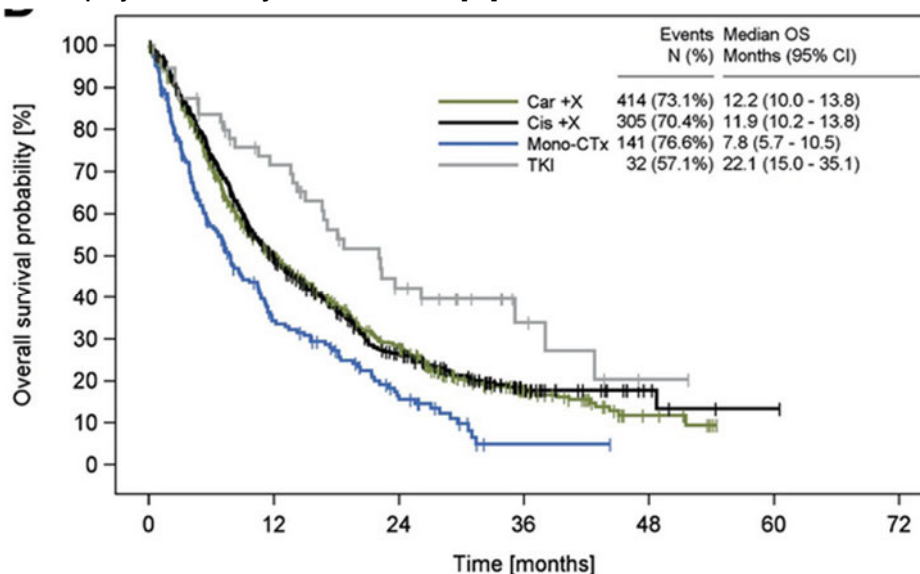


Dane American Cancer Society

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) [35].

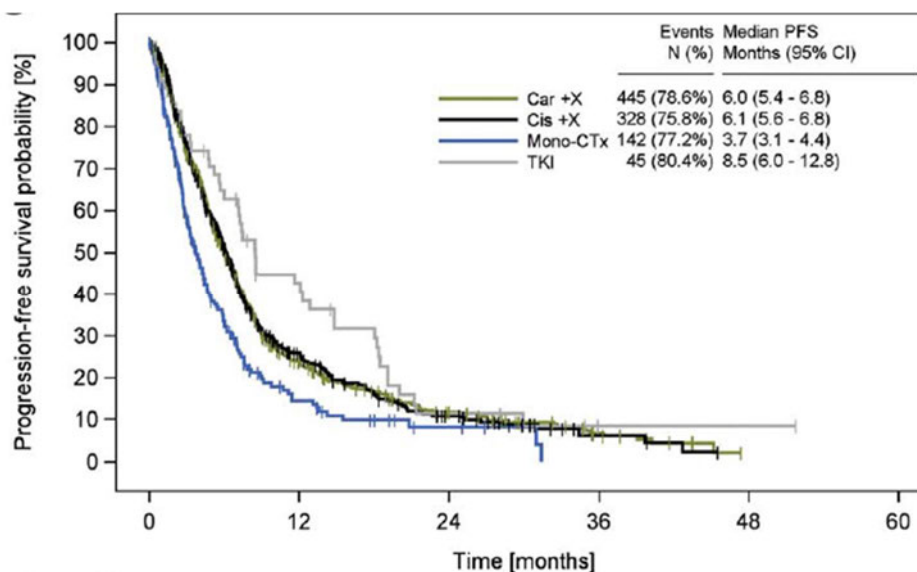
Dane pochodzące z przeprowadzonego w 11 państwach europejskich prospektywnego badania obserwacyjnego FRAME, obejmującego ponad 1500 pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych w 1. linii podwójną chemioterapią opartą na związkach platyny potwierdzają ww. wyniki badania von Verschuer 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].

W retrospektywnym amerykańskim badaniu Waterhouse 2021, przedstawiono m.in. wyniki leczenia 3457 pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy otrzymywali terapię w latach 2016–2020. Wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych w 1. linii lekami immunoterapeutycznymi stosowanymi w monoterapii, niespełna 60% uzyskiwała 12-miesięczne przeżycie (Wykres 7). Autorzy badania zwrócili uwagę, że są to wyniki niższe niż te uzyskiwane w ramach badań klinicznych co wskazuje na konieczność poszukiwania nowych opcji leczenia poprawiających wyniki leczenia.

Wykres 4.**Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [35]**

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 [35].

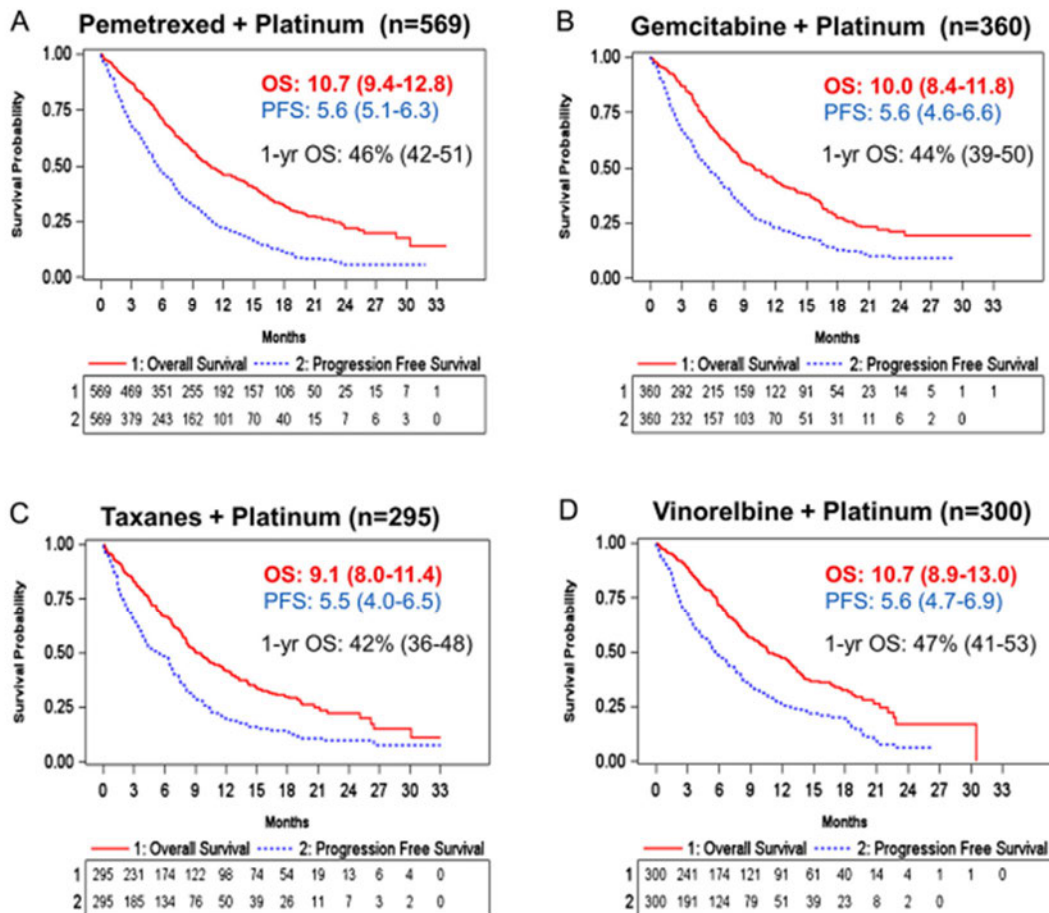
Wykres 5.**Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [35]**

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 [35].

Wykres 6.

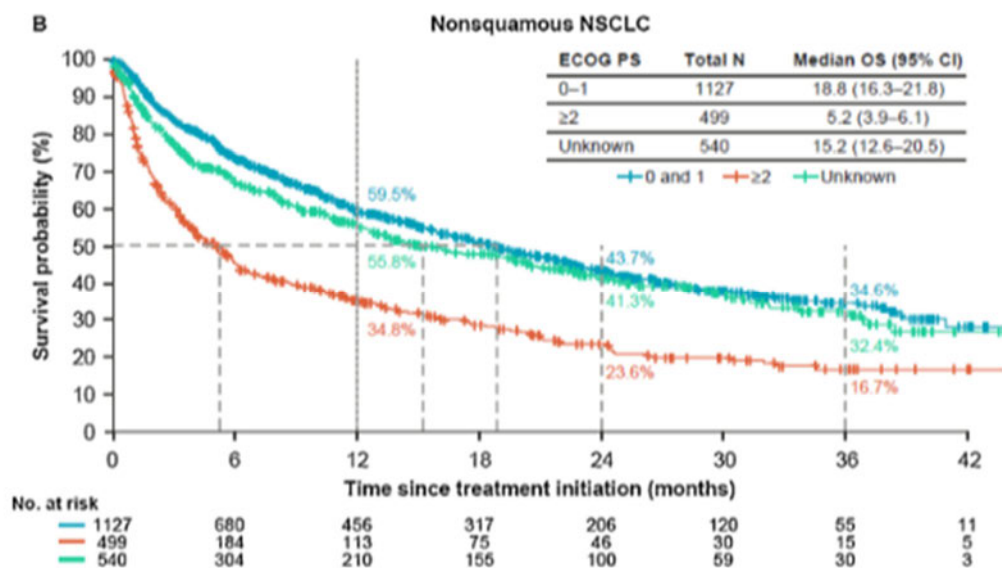
Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w 1. linii leczenia NDRP [4]



Źródło grafiki: Moro-Sibilot [4].

Wykres 7.

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi w monoterapii w 1. linii leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym [36]



Źródło grafiki: Waterhouse 2021 [36]

2.7. Obciążenie 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, $p < 0,001$) [37].

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 17) [38].

Tabela 17.
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 [39].

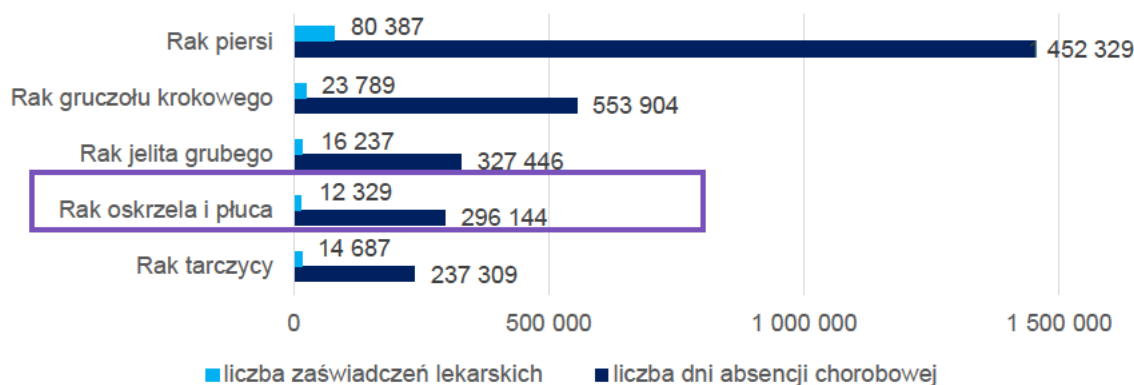
Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2024 roku z powodu raka płuca wydano 12,3 tys. zwolnień lekarskich, co przełożyło się na ponad 296 tys. dni absencji chorobowej (Tabela 18). Rak płuca był powodem wydania piątej najwyższej liczby zaświadczeń L-4 oraz czwartej największej 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 [40].

Tabela 18.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2022-2024 (ICD-10: C34) [40]

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 [40]



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) [41].

Wykres 9.
Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [41]



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, 42].

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) [28].

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 pemetreksed, docetaksel, paklitaksel oraz pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) [12, 42]. 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, 42, 43].

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 AKL lub ROS1 aktywność wykazują doustne inhibitory kinazy ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib. Pacjenci z mutacją G12C w genie KRAS mogą być leczeni sotorasibem [5, 28, 29].

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 19) [29].

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 [44].

Tabela 19.
Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP [44]

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 fagocytozę 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 skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny przeprowadzonego u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP potwierdzają wyniki randomizowanego badania III fazy o akronimie RATIONALE-304. Stratyfikacja ze względu na poziom ekspresji PD-L1 umożliwiła wnioskowanie dotyczące pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie $\geq 50\%$. W badaniu wykazano, że w grupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 tislelizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny w porównaniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie [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, 45, 46].

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, 45, 46].

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 [46].

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 20) [9, 45–47].

Tabela 20.

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST v1.1 [47]

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*) [9, 45].

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

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej (globalnej) jakości życia [48, 49].

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 [48, 49].

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 [50].

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 [51]

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*) [51].

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, 45, 46]. 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

1. LINIA LECZENIA – NIEPŁASKONABŁONKOWY NDRP Z EKSPRESJĄ PD-L1 $\geq 50\%$

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego u pacjentów w 1. linii leczenia zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP zidentyfikowano 11 dokumentów opublikowanych przez 6 różnych organizacji (Tabela 21). Ze względu na będącą przedmiotem analizy populację, która nie obejmuje chorych z mutacjami lub rearanżacjami w niniejszym rozdziale opisano zalecenia dla osób bez ww. zaburzeń molekularnych.

Tabela 21.
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	[52]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym NDRP	2023 (2024)	[53, 54]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w IV stopniu zaawansowania	2024	[55]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca	2019 (2024)	[56]
	Niwolumab + ipilimumab + CTH oparta na pochodnych platyny w 1. linii leczenia przerzutowego NDRP	2021	[57]
	Cemiplimab w 1. linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z ekspresją PD-L1	2022	[58]
	Atezolizumab w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP	2021	[59]
	Pembrolizumab w 1. linii leczenia przerzutowego NDRP z ekspresją PD-L1	2018	[60]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2025	[61]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP	2024	[62]
	Podsumowanie zaleceń postępowania terapeutycznego w raku płuca	2023	[63]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów ze zdiagnozowanym zaawansowanym NDRP wybór schematu leczenia różni się w zależności od typu histologicznego i cech molekularnych nowotworu, dlatego przy wyborze terapii w pierwszej kolejności należy wykonać badania pozwalające ocenić typ nowotworu, obecność mutacji molekularnych i ekspresji PD-L1 [52, 53, 55, 63, 64]. U pacjentów, u których wykryto mutacje lub rearanżacje genowe wskazane jest w pierwszej kolejności zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie [52, 53, 55, 63, 64]. Pacjenci bez odpowiednich cech molekularnych (np.. mutacje EGFR, rearanżacje ALK/ROS1) powinni być kierowani na leczenie immunoterapią.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych, u pacjentów z nieleczonym uprzednio niepłaskonabłonkowym NDRP, w którym komórki guza wykazują $\geq 50\%$ ekspresji PD-L1, standardowym leczeniem jest zastosowanie monoterapii lekami immunoterapeutycznymi (pembrolizumabem, atezolizumabem, cemiplimabem) [52, 62]. Opublikowane przez agencje ASCO, NCCN i ASH dokumenty wymieniają zalecenia dotyczące zastosowania wyżej wymienionych przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu z CTH czy niwolumabu z ipilimumabem z lub bez CTH. Przy czym stosowanie niwolumabu lub atezolizumabu w skojarzeniu wskazywane jest jako alternatywna opcja leczenia lub opcja z niższym poziomem zaleceń. Należy zwrócić uwagę, że wytyczne NCCN przedstawiają te same zalecenia dotyczące 1. linii leczenia NDRP z ekspresją $\geq 50\%$ zarówno dla pacjentów z rakiem o histologii niepłaskonabłonkowej jak i NOS [52, 53, 55, 59–62, 64].

U pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP, którzy mają przeciwwskazania do stosowania immunoterapii lub, u których nie jest znany poziom ekspresji PD-L1 wytyczne wskazują na możliwość stosowania dwulekowych schematów CTH złożonych z pochodnych platyny (cisplatyny lub karboplatyny) w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:

- paklitaksel,
- pemetreksed
- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel [52] (Rysunek 3).

Czas trwania CTH zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia dokonanie oceny efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli). Polskie i kanadyjskie wytyczne wskazują również na możliwość stosowania u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym [52, 62].

W odnalezionych dokumentach z zaleceniami nie wymieniono tislelizumabu skojarzonego z chemioterapią. Należy jednak zaznaczyć, że niemal wszystkie omawiane wytyczne praktyki klinicznej zostały opublikowane przed rejestracją tislelizumabu przez EMA we wskazaniu NDRP (kwiecień 2024 roku) [65].

Rysunek 3.**Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu obejmującym nieplaskonabłonkowy NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%)****Immunoterapia - standard leczenia****Preferowane opcje (wysoki poziom zaleceń):**

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- cemiplimab,
- cemiplimab + P-CTH^a (tylko NCCN 2025)
- pembrolizumab + P-CTH^a (tylko NCCN 2025)

Opcje alternatywne lub mniej zalecane

- niwolumab + ipilimumab +/- P-CTH
- atezolizumab + P-CTH +/- bewacyzumab

Chemioterapia - w sytuacji braku możliwości zastosowania immunoterapii**• Cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:**

- paklitaksel,
- pemetreksed
- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel

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:

- w pierwszej linii leczenia:
 - pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem w monoterapii u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$,
 - cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem lub paklitakselem i pochodną platyny w raku lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Spośród wszystkich opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3), u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym, NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) refundacji w Polsce podlegają więc:

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- cemiplimab,
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem lub paklitakselem i pochodną platyny.

Pacjenci z podtypem NDRP typu NOS z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) nie mają obecnie finansowanej immunoterapii 1. linii w ramach programu lekowego B.6.

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 22).

W ramach ujętej w zaleceniach praktyki klinicznej chemioterapii dwulekowej opartej o pochodne platyny refundowana jest cisplatyna lub karboplatyna skojarzona z:

- etopozydem,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetakselem,
- pemetreksedem,
- paklitakselem (Tabela 22).

Tabela 22.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [5, 66]

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, Gemsol	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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kategoria dostępności	OD
	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 – lecnictwo 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) wielkokomórkowego 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) [67, 68].

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

Tabela 23.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania tislelizumabu w leczeniu NDRP

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazania
AOTMiT	BR	x
NICE	Ocena w toku [67, 68]	Leczenie zaawansowanego NDRP w 1. linii w skojarzeniu [68], Leczenie zaawansowanego NDRP, wcześniej leczonego związkami platyny [67] ^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 niepłaskonabłonkowym NDRP i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$), najczęściej w 2023 roku i w pierwszej połowie 2024 roku stosowano pembrolizumab. Należy jednak zaznaczyć, że pembrolizumab jak i pozostałe 2 leki tj. atezolizumab oraz cemiplimab są refundowane w szerszej populacji pacjentów, w tym u pacjentów o różnej histologii NDRP (Tabela 24) [69].

Tabela 24.

Liczba pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi w ramach programu lekowego B.6 we wskazaniu obejmującym 1. linię leczenia zaawansowanego NDRP¹ o płaskonabłonkowym typie histologicznym [69]

Lek (zakres refundacji)	Liczba osób otrzymujących dany lek		
	2022	2023	2024 (I półrocze)
Pembrolizumab (1L NSQ, 1L SQ)	3182	3870	3120
Atezolizumab (1L NSQ, 1L SQ, $\geq 2L$)	1494	1700	1298
Cemiplimab (1L NSQ, 1L SQ)	0*	91	90
Niwolumab (1L NSQ, 1L SQ, $\geq 2L$)	1014	1637	1358
Ipilimumab* (1L NSQ, 1L SQ,)	0*	730	786

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

*Brak finansowania terapii w czasie przedstawiania danych NFZ; leki refundowane od stycznia 2023 roku.

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 badaniu rejestracyjnym dla tislelizumabu stosowanego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w 1. linii leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (RATIONALE-304) przeprowadzono porównanie z CTH, w ramach którego stosowano pemetreksed i pochodną platyny w postaci karboplatyny lub cisplatyny. Zgodnie z opisanymi wyżej wytycznymi praktyki klinicznej (Rozdz. 3) i statusem refundacyjnym (Rozdz.3) w Polsce, poza wymienionym wyżej schematem u pacjentów wcześniej nieleczonych z niepłaskonabłonkowym NDRP możliwe jest również stosowanie chemioterapii złożonej z karboplatyny lub cisplatyny połączonej z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną lub docetakselem.

Celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie skuteczności poszczególnych schematów dwulekowych schematów CTH opartej na pochodnych platyny stosowanych w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP.

W toku niniejszej wstępnej analizy klinicznej odnaleziono 3 prace tj.:

- Pilkington 2015 – zawierającą wyniki metaanalizy sieciowej porównującą skuteczność dwulekowych schematów CTH składających się z pochodnej platyny i leku III generacji [70],
- Lu 2016 – zawierającą wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność dwulekowej CTH złożonej z pochodnej platyny w skojarzeniu z pemetreksedem w porównaniu ze schematami CTH złożonymi z cisplatyny i gemcytabiny oraz karboplatyny i docetakselu w terapii pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP [71],
- Xiao 2016 – zawierającą wyniki metaanalizy sieciowej porównującą skuteczność dwulekowych schematów CTH złożonych z pochodnej platyny w skojarzeniu z pemetreksedem w porównaniu z innymi schematami CTH opartymi na pochodnych platyny [72].

Wyniki powyższych prac były ujęte w ramach procesu refundacyjnego dla leku Tagrisso ocenianego przez AOTMiT w roku 2017 i leku Opdivo ocenianego przez AOTMiT w 2021 roku (Tabela 26) [73–75]. W przypadku obu procesów przedstawione analizy i wnioski zostały zaakceptowane przez AOTMiT jako odpowiadające przyjętym przez wnioskodawców założeniom [73, 76]. W toku prac nad niniejszą wstępną analizą kliniczną nie odnaleziono aktualniejszych danych.

Na podstawie przedstawionych porównań skuteczności poszczególnych schematów dwulekowej CTH stosowanych w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP można wnioskować, że zastosowana w ramach grupy kontrolnej badania RATIONALE-304 CTH złożona z pemetreksedu i pochodnej platyny jest w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów co najmniej równie skuteczna jak pozostałe oceniane schematy. W przypadku porównania względem przeżycia wolnego od progresji choroby wszystkie analizowane schematy mają porównywalną skuteczność. Wobec powyższego zasadne jest uznanie, że schemat CTH zastosowany w grupie kontrolnej badania RATIONALE-304 jest wystarczający i odpowiedni do wnioskowania o skuteczności tislelizumabu względem standardowo stosowanych w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP dwulekowych schematów opartych na pochodnych platyny.

Tabela 26.

Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o nieplaskonabłonkowym typie histologicznym

Porównanie	OS; HR [95% CI]	PFS; HR [95% CI]	Źródło danych
GEM vs WIN	1,08 [0,99; 1,18]	1,06 [0,78; 1,66]	Pilkington 2015 [70]
GEM vs PAC	1,06 [0,97; 1,16]	1,23 [0,77; 1,65]	
GEM vs DOC	0,99 [0,87; 1,13]	1,08 [0,70; 1,61]	
GEM vs PMX	0,85 [0,74; 0,98] ^a	0,90 [0,53; 1,52]	
WIN vs PAC	0,92 [0,68; 1,24]	1,16 [0,60; 1,65]	
WIN vs DOC	0,98 [0,87; 1,09]	1,02 [0,61; 1,44]	
WIN vs PMX	0,92 [0,82; 1,03]	0,85 [0,42; 1,51]	
PAC vs DOC	0,79 [0,66; 0,93]^b	0,88 [0,59; 1,52]	
PAC vs PMX	0,85 [0,63; 1,16]	0,73 [0,42; 1,53]	
DOC vs PMX	0,94 [0,81; 1,09]	0,83 [0,43; 1,65]	
CIS/KAR + PMX vs CIS + GEM/KAR + DOC	0,99 [0,77; 1,25] ^c	0,81 [0,56; 1,17]	Lu 2016 [71]
PMX + KAR/CIS vs P-CTH (GEM + KAR/CIS, DOC + KAR)	0,86 [0,77; 0,97]	0,90 [0,80; 1,01]	Xiao 2016 [72]

GEM – gemcytabina;

a) Wynik raportowany w publikacji sugeruje przewagę schematu CTH zawierającego gemcytabinę nad tym zawierającym pemetreksed odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego, jednak w kilku miejscach w publikacji przedstawiano odwrotny wniosek, co pozwala sugerować że podany wynik odnosi się do porównania CIS/KAR w skojarzeniu z PMX vs GEM.

b) Z uwagi na niejasności dotyczące porównania CIS/KAR w skojarzeniu z GEM vs PMX w publikacji, to porównanie również należy traktować z ostrożnością.

c) Przeżycie bez TRAE 3–4. stopnia: HR = 0,50 [0,31; 0,81].

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie nieplaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

7.2. Interwencja

- Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P).

7.3. Komparatory

- Pembrolizumab w monoterapii (PBR),
- atezolizumab w monoterapii (ATEZO)
- cemiplimab w monoterapii (CEM),
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem lub paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P),
- standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z poniższych leków:
 - pemetreksed,
 - paklitaksel,
 - docetaksel,
 - gemcytabina,
 - winorelbina,
 - etopozyd.

UZASADNIENIE

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji wg wytycznych AOTMiT powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce 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), ale z obecnością wysokiego poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych

($\geq 50\%$) jest **immunoterapia**. Ten rodzaj leczenia jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Lekami refundowanym w ramach ww. programu lekowego w leczeniu 1. linii, tj. u chorych wcześniej niepoddanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu oraz z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) są pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab w monoterapii. Od stycznia 2025 roku finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6 objęta jest także terapia złożona z cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, która obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, a więc uwzględnia również pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. [REDACTED]

Populacją docelową niniejszej analizy są także pacjenci z NDRP typu NOS. Według amerykańskich wytycznych (NCCN) u pacjentów z NOS i z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) w 1. linii leczenia zalecane są te same opcje terapeutyczne co w przypadku NDRP o typie nieplaskonabłonkowym. Należy zaznaczyć, że program lekowy B.6 nie uwzględnia obecnie terapii dla pacjentów wcześniej nieleczonych z NOS i z wysoką ekspresją PD-L1. Stąd jedyną opcją finansowaną u tych pacjentów pozostaje zalecana niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyn. Zgodnie z treścią polskich i zagranicznych wytycznych są to schematy oparte na skojarzeniu cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z jednym z poniżej wymienionych leków:

- pemetreksed,
- paklitaksel,
- docetaksel,
- gemcytabina,
- winorelbina,
- etopozyd.

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 [77].

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* [77].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego [77].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem 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 [77].

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 [77].

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 [77].

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 [77].

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* [77].

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg, podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie [77].

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 [77].

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 [77].

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 [77].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [77].

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 27) [77].

Tabela 27.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią [77].

Bardzo często ($\geq 1/10$)		Często ($\geq 1/100$ 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 [77].

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 [66].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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 [78].

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) [78].

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 $\geq 5\%$ [78].

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 [78].

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 [78].

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 28) [78].

Tabela 28.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq [78]

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 [78].

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 29) [78].

Tabela 29.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem [78]

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 [78].

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 [66].

8.3. Pembrolizumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02 [79]

MECHANIZM DZIAŁANIA:

Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, *programmed cell death-1*) (izotyp IgG4/kappa ze

stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z

ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

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

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

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nie operacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

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

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

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

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

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest

wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka

połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

PRZECIWWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

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

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda® na podstawie dodatkowej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Czas trwania leczenia

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji

Dawkowanie w innych wskazaniach i w szczególnych populacjach dostępne jest w ChPL

Sposób podawania

Produkt leczniczy Keytruda® podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w

bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać jako pierwszy

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda®

Tabela 30.

Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Keytruda®

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza), nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym), zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit), suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby), ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3: pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym), rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek), wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rhabdomyoliza), bóle kończyn, zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy), objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Bardzo często (≥1/10)	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych), wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okolomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka

ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

STATUS REJESTRACYJNY:

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®, podmiot odpowiedzialny Merck Sharp & Dohme B.V.) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 24 marca 2020 roku

STATUS REFUNDACYJNY:

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ
- B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI
- B.10. LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI
- B.148. LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM
- B.159. LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY
- B.4. LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO
- B.52. LECZENIE CHORYCH Z PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI
- B.58. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA
- B.59. LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE:

- Wytwórcą preparatu Keytruda® jest Merck Sharp & Dohme B.V., Schering-Plough Labo NV

8.4.Cemiplimab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF06 [80].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2 [80].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiole jednorazowego użycia

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

NDRP

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP [80].

Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP [80].

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*, mCSCC lub *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii [80].

Rak podstawnokomórkowy skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. *locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC lub *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI) [80].

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny [80].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych [80].

Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NDRP

Pacjentów z NDRP należy ocenić pod kątem leczenia w oparciu o ekspresję PD-L1 w obrębie nowotworu potwierdzoną zwalidowanym testem [80].

Dawkowanie

Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [80].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [80].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem cemiplimabem w monoterapii należą zdarzenia o podłożu immunologicznym: niedoczynność tarczycy (7%), nadczynność tarczycy (3%) i zapalenie płuc (3%). W przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi najczęściej zgłaszano niedoczynność tarczycy (8%), nadczynność tarczycy (5%) i zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4%). Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$) zestawiono poniżej (Tabela 31) [80].

Tabela 31.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych cemiplimabem [80]

Cemiplimab w monoterapii	Cemiplimab w skojarzeniu
Bardzo często ($\geq 1/10$)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, kaszel, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie	Niedokrwistość, neutropenii, małopłytkowość, neuropatia obwodowa, zmniejszony apetyt, hiperglikemia, hipoalbuminemia, duszność, nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, bezsenność, wysypka, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, zwiększenie aktywności ALT i AST, zmniejszenie masy ciała
Często ($\geq 1/100$)	
Zakażenia układu moczowego, reakcja związana z wlewem dożylnym, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, ból głowy, neuropatia obwodowa, nadciśnienie tętnicze, duszność, nieinfekcyjne zapalenie płuc, wymioty, zapalenie okrężnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie wątroby, rogowacenie słoneczne, zapalenie nerek, gorączka, obrzęk, zwiększenie aktywności ALT i AST, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie okrężnicy, świąd, zapalenie stawów, zapalenie nerek, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Libtayo otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 28 czerwca 2019 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2022 roku [80].

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 Libtayo zawierający cemiplimab podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.6., B.88., B.125. i B.159 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE NA RYNKU

Dostępnym w Polsce preparatem cemiplimabu jest Libtayo – wytwórca: Regeneron Ireland Unlimited Company; podmiot odpowiedzialny: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) [66].

8.5. Cisplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny (kod ATC: L01XA01) [81].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna(II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA [81].

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkologiczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne [81].

Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego [81].

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne [81].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Cisplatin-Ebewe: przejrzysty, bezbarwny roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 1 ml zawiera 1 mg cisplatyny: 1 fiolka z 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml koncentratu [81].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca,
- w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią w leczeniu raka szyjki macicy [81, 82].

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej [81, 82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej [81, 82].

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni [83–85].
- Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni [81, 82].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego dawkę leku należy odpowiednio zmniejszyć [81, 82].

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin [81, 82].

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne, aby utrzymać właściwą diurezę podczas podawania cisplatyny i po jego zakończeniu. W tym celu należy podać we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

- chlorek sodu 0,9%;

- mieszanina chlorku sodu 0,9% i roztworu glukozy 5% (1:1) [81, 82].

Nawodnienie przed rozpoczęciem podawania cisplatyny:

- wlew dożylny 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr [81, 82].

Nawodnienie po rozpoczęciu podawania cisplatyny:

- wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin [81, 82].

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Diurezę wymuszoną można osiągnąć podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub poprzez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również wymagane, gdy stosowana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydalanie moczu [81, 82].

PRZECIWWSKAZANIA

Cisplatyna jest przeciwwskazana gdy występują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego,
- istniejące zaburzenie czynności nerek,
- zaburzenia słuchu,
- laktacja,
- jednoczesne stosowanie szczepienia przeciw żółtej febrze,
- jednoczesne przyjmowanie fenytoiny (stosowanej profilaktycznie) [81, 82].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny (Tabela 32) [81, 82].

Tabela 32.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [81, 82]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
niewydolność szpiku kostnego / zahamowanie czynności szpiku kostnego, małopłytkowość / trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, gorączka	posocznica, zaburzenia rytmu serca (bradykardia, tachykardia, inne zmiany w EKG np. zmiany w odcinku ST, objawy niedokrwienia), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 21 marca 2012 roku [81].

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, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin-Ebewe oraz Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 33.
Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Cisplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

8.6. Karboplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA02 [86].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzylańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA” [86].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt Carbomedac to przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty roztwór – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 ml zawiera 10 mg karboplatyny: 1 fiolka z 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml lub 100 ml koncentratu [86].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Karboplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu nowotworów złośliwych:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (po niepowodzeniu leczenia innymi lekami),
- drobnokomórkowego raka płuca [86].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Karboplatynę należy podawać wyłącznie dożylnie (iv.). Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi [86].

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m^2 pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia i (lub) dopóki liczba neutrofili nie wyniesie co najmniej $2\,000$ komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej $100\,000$ komórek/mm³. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak uprzednie leczenie o działaniu mielosupresyjnym, radioterapia, zaawansowany wiek lub niski stopień sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20–25% [86].

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną [86].

Karboplatyna może wchodzić w interakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowania lub podania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów do podawania dożylnego zawierających aluminium, ponieważ może ono wejść w kontakt z karboplatyną [86].

Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji (50 mg/ml) do stężenia w zakresie $0,4\text{--}2 \text{ mg/ml}$ lub 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) do stężenia 2 mg/ml [86].

Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu i zasad leczenia [86].

PRZECIWWSKAZANIA

Karboplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na karboplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, oraz z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na inne związki platyny,

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek rozpoznanymi przed rozpoczęciem terapii, (klirens kreatyniny <30 ml/min.), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko,
- u pacjentów z ciężką mielosupresją
- podczas jednoczesnego podania ze szczepionką przeciw żółtej febrze,
- u pacjentów z krwawieniem istotnym klinicznie,
- u pacjentów z krwawiącymi guzami,
- u kobiet w okresie karmienia piersią [86].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny (Tabela 34) [86].

Tabela 34.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [86]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, hiperurykemia, subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz), wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha, ból (ogółem i w miejscu podania), astenia, zmniejszenie klirensu kreatyniny / zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	zakażenia, krwotoki, nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna, neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgniastych / osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, ototoksyczność (szum w uszach, utrata słuchu), zaburzenia układu krążenia, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych / choroby błony śluzowej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku, zaburzenia czynności wątroby, łysienie, zaburzenia / choroby skóry, pokrzywka, wysypka, rumień, świąd, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia układu moczowo-płciowego, osłabienie, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Carbomedac otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 16 listopada 2010 roku [86].

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, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac, Carboplatin Accord oraz Carboplatin-Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 35.
Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Carbomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH	medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH
Carboplatin Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Carboplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc. Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Carboplatin Pfizer	Pfizer Service Company BV	Pfizer Europe MA EEIG
Carboplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Fareva Unterach GmbH	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

8.7. Docetaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: taksany, kod ATC: L01CD 02 [87].

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 [87].

Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [87].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej [87].

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 [87].

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 [87].

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 [87].

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 [87].

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 [87].

Gruczołakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [87].

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 [87].

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 [87].

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 [87].

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 [87].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą [87].

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 docetakselem [87].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

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

Tabela 36.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [87]

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ 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

Docetaksel (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 [87].

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 docetaksel, 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 [66].

8.8. Pemetreksed

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04 [88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folinianą niezbędną dla podziału komórek [88].

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 folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych [88].

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 [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej [88].

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 [88].

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 [88].

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 [88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [88].

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m^2 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/m^2 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 [88].

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m^2 pc. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia [88].

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 [88].

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 [88].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią,
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu (Tabela 37) [88].

Tabela 37.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu [88]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenie ^a , zapalenie gardła, neutropenii, leukopenia, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zapalenie jamy ustnej, jądłowstręt, 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 cisplatyną; 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 [88].

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 Pemetrexed 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 38.

Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

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.

8.9. Paklitaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, taksany (kod ATC: L01CD01) [89].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy [89].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przezroczysty, bezbarwny lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, bez widocznych stałych cząstek, o pH w zakresie: 3–5,5 i osmolarności >4000 mOsm/l. Fiolka o pojemności 5, 16,7, 25, 50 lub 100 ml. Każdy ml koncentratu zawiera 6 mg paklitakselu [89].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak jajnika

W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii [89].

W chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne [89].

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem. Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem [89].

Paklitaksel jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie [89].

Paklitaksel jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia [89].

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii [89].

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne [89].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych. Przed podaniem paklitakselu, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H_2 [89].

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 80 mg/m² pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia [89].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i karmienie piersią,
- liczba neutrofili <1500/mm³ w momencie rozpoczęcia terapii (<1000/mm³ u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego),

- u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia [89].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu (Tabela 39) [89].

Tabela 39.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [89]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia (głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry i wysypka), neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa), niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni	bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania (w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry), znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 24 lutego 2011 roku [89].

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, paklitaksel (produkt leczniczy Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxelum Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.47 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 40.
Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Abraxane	Celgene Distribution B.V.	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Apealea	Oasmia Pharmaceutical AB Inceptua AB	Inceptua AB
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Fresenius Kabi Oncology Plc. Corden Pharma Latina S.p.A Pharmavalid Limited Microbiological Laboratory Wessling GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Paclitaxel-Ebewe	Ebewe Arzneimittel Ges.m.b.H.	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Pazenir	Merckle GmbH Pharmachemie B.V. Teva Pharma B.V. Teva Nederland B.V.	ratiopharm GmbH

8.10. Etopozyd

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny (kod ATC: L01CB01) [90].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się, w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników [90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, klarowny, bezbarwny do jasnożółtego roztwór bez widocznych cząstek. pH roztworu: 3,0–4,0 [90].

Dostępny w fiolce po 5, 10, 12,5, 20, 25 oraz 50 ml koncentratu. 1 ml koncentratu zawiera 20 mg etopozydu [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Etopozyd jest wskazany:

- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciężwej choroby trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych;
- w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych;
- do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych [90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Podawanie leku i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [90].

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki etopozyny to 50 do 100 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25% [90].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek u pacjentów z obniżoną odpornością,
- laktacja [90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu (Tabela 41) [90].

Tabela 41.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu [90]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
anemia, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia, ból brzucha, jadłowstręt, zaparcia, nudności i wymioty, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, astenia, złe samopoczucie	zakażenia, ostra białaczka, reakcje anafilaktyczne, zawroty głowy, arytmia, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku, biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przełyku), świąd, wysypka, pokrzywka, wynaczynienie, zapalenie żyły

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Etopozyd Accord otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 listopada 2014 roku [90].

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, etopozyd (produkt leczniczy Etoposid-Ebewe oraz Etopozyd Accord) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.24 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 42.
Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Etoposid Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Fareva Unterach GmbH	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Etopozyd Accord	Wessling Hungary Komyezetvedelmi Accord Healthcare Limited Accord Healthcare B.V. Astron Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

8.11. Gemcytabina

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyn (kod ATC: L01BC05) [91].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia) [91].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 2,0–2,8 i osmolarności 270–280 mOsmol/kg. Każdy ml koncentratu zawiera 40 mg gemcytabiny w postaci gemcytabiny chlorowodoru [91].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [91].

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [91].

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii [91].

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu [91].

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadjuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania [92].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu [91].

Terapia skojarzona: zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m² pc. podawano raz na 3 tygodnie [91].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią [91].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny (Tabela 43) [91].

Tabela 43.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [91]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
leukopenia, duszność (zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia), wymioty, nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AST i ALT) i fosfatazy zasadowej, alergiczna wysypka skórna, często ze świądem, łysienie, krwimocz, łagodny białkomocz, objawy grypopodobne – najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt (zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem), obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy (obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia)	gorączka neutropeniczna, zakażenia, jadłowstręt, ból głowy, bezsenność, senność, kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie, zwiększenie stężenia bilirubiny, świąd, potliwość, ból pleców, ból mięśni, gorączka, osłabienie, dreszcze

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Gemsol otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 3 czerwca 2011 roku [91].

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, gemcytabina (produkt leczniczy Gemcitabinum Accord oraz Gemsol) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.28 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 44.
Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Gemcitabine Accord	Accord Healthcare Limited Wessling Hungary Limited Accord Healthcare B.V.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Gemcitabine Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Gemcitabine SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Gemcitabinum Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare B.V. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Gemsol	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Fareva Unterach GmbH	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

8.12. Winorelbina

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy *Vinca* (kod ATC: L01CA04) [93].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowego. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy [93].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty roztwór o pH 3 do 4 i osmolarności od 32 do 38 mOsm. Każda fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 10 mg winorelbiny

w postaci winianu winorelbiny. Każda fiołka z 5 ml koncentratu zawiera 50 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny [93].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania),
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w IV stopniu zaawansowania), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana [93].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Lek podawany w formie infuzji dożylniej. W monoterapii zwykle stosowana dawka wynosi 25–30 mg/m² pc., raz na tydzień. W chemioterapii wielolekowej schemat leczenia zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25–30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co 3 tyg. w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii [93].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na winorelbine lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą,
- liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni),
- liczba płytek krwi <100 000/mm³,
- karmienie piersią należy przerwać w czasie leczenia winorelbina,
- jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej febrze [93].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny (Tabela 45) [93].

Tabela 45.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [93]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii (ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne (w tym osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii), zapalenie jamy ustnej, nudności i wymioty, zaparcia, biegunka, przemijające	zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), małopłytkowość, biegunka zwykle lekka do umiarkowanej, ból stawów (w tym ból szczęki i ból mięśni), osłabienie, uczucie zmęczenia, ból o różnym

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby bez objawów klinicznych, wysienie, reakcje w miejscu podania (rumień, piekący ból, przebarwienie i miejscowe zapalenie żyły)	umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Neocitec otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia 5 listopada 2008 roku [93].

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, winorelbina (produkt leczniczy Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord oraz Vinorelbine Alvogen) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.63 [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 46.
Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66]

Preparat	Wytwórca	Podmiot odpowiedzialny
Navelbine	FAREVA PAU	Pierre Fabre Medicament
Navirel	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Neocitec	Lek Pharmaceuticals d.d. Salutas Pharma GmbH Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Fareva Unterach GmbH	Sandoz GmbH
Vinorelbine Accord	Accord Healthcare Limited Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Pharmadox Healthcare Ltd. Laboratori Fundació Dau Accord Healthcare B.V.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Vinorelbine Zentiva	S.C. Labormed-Pharma S.A. Meditrial Internationals Ltd Pharmadox Healthcare Ltd.	Zentiva, k.s.

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-Gruel 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 Tislelizumab as Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer – NASDAQ (US) Website. Dostęp: <https://ir.beigene.com/news/beigene-receives-european-commission-approval-for-tislelizumab-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 tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab.
 8. Drugbank online. Tislelizumab. Dostęp: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14922> (14.10.2024).
 9. 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) Tislelizumab 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.
 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. Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, Włodarczyk A, Sarniak A, Krakowska M, Potemski P. (2016) A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 20(5):407–413.
 17. Adamowicz K. (2017) The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology* 67(1):24–33.
 18. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, Marciniak Ł, Dyszkiewicz W, Piwkowski C, Gałęcki B. (2015) Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 12(1):18–25.
 19. Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bistry I, Roszkowski-Sliż K. (2013) Assessment of Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer after Therapy Using CT and Integrated PET/CT. *Advances in Respiratory Medicine* 81(3):214–220.
 20. Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, Byszek A, Dziedzic DA, Jaśkiewicz P, Langfort R, Krzakowski M, Orłowski T, Ramlau R, Szmit S. (2024) The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). *International Journal of Molecular Sciences* 25(21):11354.

21. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene Expression from Bronchoscopy Obtained Tumour Samples as a Predictor of Outcome in Advanced Inoperable Lung Cancer. *PLoS One* 7(7):e41379.
 22. Rubio-Viqueira B, Tarruella MM, Lázaro M, Estévez SV, Córdoba-Ortega JF, Maiques IM, González JG, Cordellat AB, Valdivia-Bautista J, Arenas CG, Sánchez Torres JM, Rubio-Viqueira B, Tarruella MM, Lázaro M, Estévez SV, i in. (2021) PD-L1 testing and clinical management of newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer in Spain: MOREL study. *Lung Cancer Management* 10(4):.
 23. Adizie JB, Tweedie J, Khakwani A, Peach E, Hubbard R, Wood N, Gosney JR, Harden SV, Beckett P, Popat S, Navani N. (2021) Biomarker Testing for People With Advanced Lung Cancer in England. *JTO Clin Res Rep* 2(6):100176.
 24. Wagenius G, Vikström A, Berglund A, Salomonsson S, Bencina G, Hu X, Chirovsky D, Brunnström H. (2024) First-line Treatment Patterns and Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Sweden: A Population-based Real-world Study with Focus on Immunotherapy. *Acta Oncol* 63:198–205.
 25. Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, Byszek A, Dziedzic DA, Jaśkiewicz P, Langfort R, Krzakowski M, Orłowski T, Ramlau R, Szmit S. (2024) The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). *International Journal of Molecular Sciences* 25(21):11354.
-
27. 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.
 28. Szczeklik A, Gajewski P. J.Jassem, Rak płuca *Interna Szczeklika 2024 [wydanie elektroniczne, dostępne w aplikacji EmPendium]* Kraków 2024.
 29. 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).
 30. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostęp: <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf>.
 31. 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).
 32. Immunoterapia – jak wyniki badań klinicznych zmieniają algorytmy leczenia chorych na NDRP. Dostęp: <https://www.termedia.pl/onkologia/Immunoterapia-jak-wyniki-badan-klinicznych-zmieniaja-algorytmy-leczenia-chorych-na-NDRP,39169.html> (9.3.2025).
 33. KRN. (2021) Nowotwory płuca i opłucnej. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania> (17.10.2024).
 34. mp.pl. (2015) Skala ECOG. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/119778> (16.10.2024).
 35. 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.
 36. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, Hartman J, Rao S, Lubinga S, Stenehjem D. (2021) Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 156:41–49.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. ZUS. Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (8.10.2024).
 41. HealthQuest oraz HTA Consulting. Rak płuca - 2021. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>.
 42. (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.
 43. Gośliński J. (2020) Neurotoksyczność leczenia onkologicznego. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/neurotoksycznosc-leczenia-onkologicznego/> (7.3.2025).

44. Medicines | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (10.3.2025).
45. 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) Tislelizumab 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.
46. 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) Tislelizumab 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.
47. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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).
53. 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.
54. 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).
55. 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.
56. NICE. (2019) Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (23.10.2024).
57. NICE. (2021) Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724/resources/nivolumab-with-ipilimumab-and-chemotherapy-for-untreated-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611194038981> (23.10.2024).
58. NICE. (2022) Cemiplimab for untreated PD-L1-positive advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal) | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta848/resources/cemiplimab-for-untreated-pdl1positive-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82613498472133> (23.10.2024).
59. NICE. (2021) Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources/atezolizumab-monotherapy-for-untreated-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611074786245> (23.10.2024).
60. NICE. (2018) Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637> (23.10.2024).
61. 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).
62. 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-nsclc-mutation-negative.pdf> (22.10.2024).

63. 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-lung-nsccl-summary.pdf> (22.10.2024).
64. 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).
65. 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).
66. 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).
67. NICE. (2025) Tislelizumab 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).
68. NICE. (2025) Tislelizumab 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).
69. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (4.11.2024).
70. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
71. Lu S, Cheng Y, Zhou C-C, Wang J, Chih-Hsin Yang J, Zhang P-H, Zhang X-Q, Wang X, Orlando M, Wu Y-L. (2016) Meta-Analysis of First-Line Pemetrexed Plus Platinum Treatment in Compared to Other Platinum-Based Doublet Regimens in Elderly East Asian Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 17(5):e103–e112.
72. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.
73. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34. Analiza Weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AWA/38_39_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_AWA_BIP.pdf.
74. HTA Consulting. (2021) Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii Przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.
75. HTA Consulting. Analiza Problemu Decyzyjnego. Ozymertynib w terapii zaawansowanego Niedrobnokomórkowego Raka Płuca z obecnością mutacji T790m w genie EGFR po niepowodzeniu Terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AW/037_AW_1_OT-4351-7-2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.10.pdf.
76. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf.
77. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (9.10.2024).
78. 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).
79. EMA. (2025) Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (21.3.2025).
80. EMA. (2024) Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (cemiplimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (21.3.2025).
81. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Ebewe. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.12.2024).

82. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.12.2024).
83. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23986-c> (2.10.2020).
84. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna) 1 mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c> (2.10.2020).
85. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna) 0,5 mg/ml. Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1459-c> (2.10.2020).
86. RPL. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac (carboplatinum). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.12.2024).
87. 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).
88. 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).
89. RPL. (2023) Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (18.2.2025).
90. RPL. (2024) Charakterystyka Produktu Leczniczego Etopozyd Accord (etoposidum). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (18.2.2025).
91. RPL. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Gemsol (gemcitabinum). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
92. ChPL Gemsol (gemcytabina). Dostęp: <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24896-c> (18.11.2020).
93. RPL. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Neocitec (vinorelbinum). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).

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.	Pacjenci z NDRP w podziale na typ histologiczny – dane polskie 15
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% - dane literaturowe..... 16
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem PD-L1 – dane z badania POL-MOL [25] 16
Tabela 13.	Klasyfikacja TNM raka płuca (edycja z 2017 roku) [28] 19
Tabela 14.	Stopnie zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM z 2017 roku [28]..... 20
Tabela 15.	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [34]..... 21
Tabela 16.	Wybrane zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca [28] 22
Tabela 17.	Korelacja między jakością życia pacjentów z NDRP i problemami psychicznymi związanymi z leczeniem CTH..... 26
Tabela 18.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2022-2024 (ICD-10: C34) [40] 27
Tabela 19.	Przeciwciała stosowane w immunoterapii NDRP [44] 29
Tabela 20.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST v1.1 [47]..... 31
Tabela 21.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuca 33
Tabela 22.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [5, 66] 37
Tabela 23.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania tislelizumabu w leczeniu NDRP 38
Tabela 24.	Liczba pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi w ramach programu lekowego B.6 we wskazaniu obejmującym 1. linię leczenia zaawansowanego NDRP o płaskonabłonkowym typie histologicznym [69]..... 39
Tabela 26.	Wyniki skuteczności zastosowania dwulekowych schematów CTH w I linii leczenia zaawansowanego NDRP o niepłaskonabłonkowym typie histologicznym..... 42
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tislelizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią [77]..... 48
Tabela 28.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq [78]..... 51
Tabela 29.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem [78] 52
Tabela 30.	Częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem leczniczym Keytruda® 59
Tabela 31.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych cemiplimabem [80] 62
Tabela 32.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem cisplatyny [81, 82] 65

Tabela 33.	Preparaty cisplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	66
Tabela 34.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karboplatyny [86].....	68
Tabela 35.	Preparaty karboplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	69
Tabela 36.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych docetakselem [87].....	72
Tabela 37.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu [88].....	75
Tabela 38.	Preparaty pemetreksedu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	75
Tabela 39.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem paklitakselu [89].....	78
Tabela 40.	Preparaty paklitakselu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	79
Tabela 41.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem etopozydu [90].....	81
Tabela 42.	Preparaty etopozydu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	81
Tabela 43.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem gemcytabiny [91].....	83
Tabela 44.	Preparaty gemcytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	84
Tabela 45.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem winorelbiny [93].....	85
Tabela 46.	Preparaty winorelbiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [66].....	86

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 Szczeklik 2024)[28].....	17
Rysunek 3.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu obejmującym nieplaskonablonkowy NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 (≥50%).....	35

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].....	23
Wykres 4.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [35].....	24
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów leczonych w 1. linii NDRP [35].....	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].....	25
Wykres 7.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych lekami immunoterapeutycznymi w monoterapii w 1. linii leczenia NDRP o typie nieplaskonablonkowym [36].....	25
Wykres 8.	Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów [40].....	27
Wykres 9.	Roczne koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 roku z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych [41].....	27