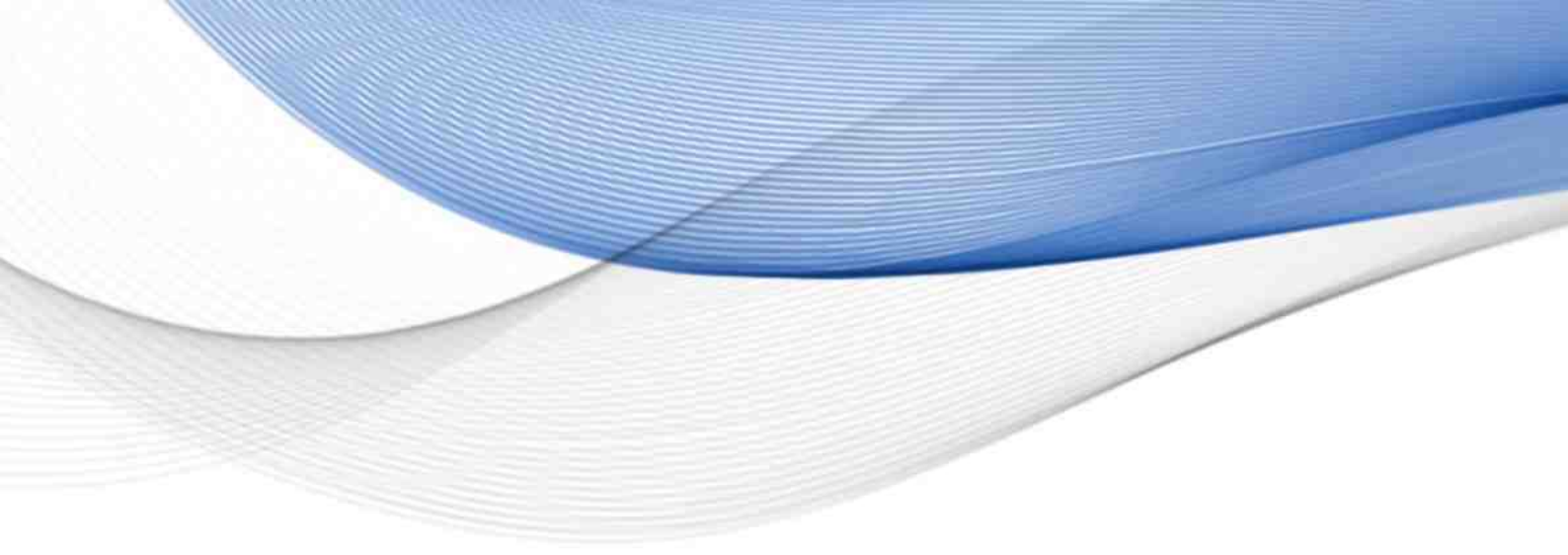




# Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Wkład pracy

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

[Redacted]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[Redacted] kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A  
01-517 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o  
Diuna, wejście B, piętro 4  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa  
Tel: +48 22 577 29 12  
Tel: +48 695 844 605

# Spis treści

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Spis treści .....                                                           | 2         |
| Skróty i akronimy .....                                                     | 4         |
| Streszczenie .....                                                          | 7         |
| <b>1 Cel analizy.....</b>                                                   | <b>11</b> |
| <b>2 Problem zdrowotny .....</b>                                            | <b>12</b> |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....                                    | 12        |
| 2.2 Etiologia i patogeneza .....                                            | 14        |
| 2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....       | 15        |
| 2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....                                 | 18        |
| 2.4.1 Chorobowość .....                                                     | 18        |
| 2.4.2 Zapadalność i umieralność .....                                       | 21        |
| 2.4.3 Drobnokomórkowy rak płuca .....                                       | 26        |
| 2.5 Jakość życia .....                                                      | 27        |
| 2.6 Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna .....             | 28        |
| 2.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania .....                         | 34        |
| 2.8 Aktualne postępowanie medyczne .....                                    | 41        |
| 2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                 | 46        |
| 2.10 Wybór populacji docelowej.....                                         | 58        |
| <b>3 Interwencja - serplulimab (Hetronifly®) .....</b>                      | <b>59</b> |
| 3.1 Charakterystyka interwencji .....                                       | 59        |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji .....                   | 61        |
| 3.1.2 Dawkowanie i sposób podania .....                                     | 62        |
| 3.1.3 Przeciwwskazania .....                                                | 63        |
| 3.1.4 Działania niepożądane .....                                           | 63        |
| 3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii .....                            | 68        |
| 3.1.6 Kompetencje personelu .....                                           | 69        |
| 3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ..... | 69        |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach.....                      | 73        |
| 3.2.1 Warunki refundacji interwencji wnioskowanej .....                     | 76        |
| 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla interwencji wnioskowanej.....        | 77        |
| 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....                                 | 77        |
| 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....                            | 84        |
| 3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....                                | 85        |
| <b>4 Komparator .....</b>                                                   | <b>86</b> |
| 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....                                    | 86        |
| <b>5 Efekty zdrowotne.....</b>                                              | <b>91</b> |
| <b>6 Rodzaj i jakość dowodów .....</b>                                      | <b>93</b> |

|                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| <b>7 Podsumowanie .....</b> | <b>94</b> |
| <b>Spis rycin .....</b>     | <b>96</b> |
| <b>Spis tabel .....</b>     | <b>97</b> |
| <b>Piśmiennictwo .....</b>  | <b>99</b> |

## Skróty i akronimy

|         |                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALK     | Kinaza chłoniaka anaplastycznego                                                                                    |
| AOTMiT  | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                  |
| ASCO    | ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>                                                                   |
| BSC     | Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )                                                   |
| CAE     | Chemioterapia trójlekowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i etopozyny                                       |
| CAV     | Chemioterapia trójlekowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny                                     |
| CCA     | ang. <i>Cancer Council Australia</i>                                                                                |
| CCOP    | ang. <i>Cancer Care Ontario's Program</i>                                                                           |
| CE      | Schemat karboplatyny z etopozydem (ang. <i>carboplatin-etiposide</i> )                                              |
| CHB     | Cena hurtowa brutto                                                                                                 |
| CHMP    | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ) |
| ChPL    | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                |
| CHT     | Chemioterapia                                                                                                       |
| DALY    | Lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. <i>Disability Adjusted Life Year</i> )                             |
| DRP     | Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Small Cell Lung Cancer</i> )                                                     |
| ECOG    | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                                      |
| ED      | Stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive disease</i> )                                                          |
| EGFR    | Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )                              |
| EMA     | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                   |
| ESMO    | ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>                                                                   |
| ES-SCLC | Drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> )                 |
| FDA     | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )                                                |
| GCO     | Światowe Obserwatorium Raka (ang. <i>Global Cancer Observatory</i> )                                                |
| G-CSF   | Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )             |
| GGN     | Górna granica normy                                                                                                 |
| HRQoL   | Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i> )                               |
| HTA     | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                            |
| IARC    | Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )                  |
| ICUR    | Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej                                                                   |
| JGP     | Jednorodne Grupy Pacjentów                                                                                          |
| KRN     | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                          |
| LCDSG   | ang. <i>Lung Cancer Disease Site Group</i>                                                                          |
| LD      | Stadium choroby ograniczonej (ang. <i>limited disease</i> )                                                         |
| LDH     | Dehydrogenaza mleczanowa                                                                                            |
| LOS     | Utrata heterogeniczności (ang. <i>loss of heterozygosity</i> )                                                      |

|         |                                                                                                                                                    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LS-SCLC | Drobnokomórkowy rak płuca w ograniczonym stadium zaawansowania (ang. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer)                                         |
| MR      | Rezonans magnetyczny                                                                                                                               |
| NCCN    | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                  |
| NCI     | ang. <i>National Cancer Institute</i>                                                                                                              |
| NDRP    | Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )                                                                             |
| NFZ     | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                           |
| NHCPRC  | ang. <i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>                                                                           |
| NICE    | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                      |
| NPZChN  | Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych                                                                                                   |
| ORR     | Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i> )                                                                             |
| OS      | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                |
| p53     | Białko nowotworowe p53                                                                                                                             |
| PCI     | Elekttywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po radiochemioterapii lub chemioterapii (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i> ) |
| PD-1    | Białko programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed cell death protein 1</i> )                                                              |
| PD-L1   | Ligand białka programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed cell death-ligand 1</i> )                                                        |
| PD-L2   | Ligand białka programowanej śmierci komórki 2 (ang. <i>programmed cell death-ligand 2</i> )                                                        |
| PE      | Schemat cisplatyny z etopozydem (ang. <i>cisplatin-etiposide</i> )                                                                                 |
| PET     | Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron emission tomography</i> )                                                                         |
| PET-TK  | Tomografia komputerowa z pozytonową tomografią emisyjną (ang. <i>positron emission tomography - computed tomography</i> )                          |
| PFS     | Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                                              |
| PICO    | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )                   |
| PO      | Poziom odpłatności                                                                                                                                 |
| POChP   | Przewlekła obturacyjna choroba płuc                                                                                                                |
| PTOK    | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                           |
| RB1     | Retinoblastoma 1                                                                                                                                   |
| RCT     | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                                            |
| RT      | Radioterapia                                                                                                                                       |
| RTG     | Rentgenografia                                                                                                                                     |
| SDR     | Współczynnik umieralności (ang. <i>standardized death rate</i> )                                                                                   |
| SJS     | Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome</i> )                                                                                   |
| TEN     | Toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> )                                                                             |
| TGS     | Geny supresorowe nowotworu (ang. <i>tumour suppressor gene</i> )                                                                                   |
| TK      | Tomografia komputerowa                                                                                                                             |
| TTF     | Czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i> )                                                                            |
| TTP     | Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )                                                                                       |
| TTSP    | Czas do progresji objawów (ang. <i>time to symptomatic tumour progression</i> )                                                                    |
| UCZ     | Urzędowa cena zbytu                                                                                                                                |
| UICC    | Ang. <i>Union for International Cancer Control</i>                                                                                                 |

|              |                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>USG</b>   | Ultrasonografia                                               |
| <b>VALSG</b> | ang. <i>Veterans' Administration Lung Study Group</i>         |
| <b>WDŚ</b>   | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                            |
| <b>WHO</b>   | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation) |
| <b>WLF</b>   | Wysokość limitu finansowania                                  |
| <b>WWRP</b>  | Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca                       |
| <b>ZUS</b>   | Zakład Ubezpieczeń Społecznych                                |

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

### Problem zdrowotny

Rak płuca (ICD-10: C34) obejmuje nowotwory rozwijające się w tchawicy, oskrzelach oraz mięszu płucnym, w tym w pęcherzykach płucnych. Pierwotne nowotwory płuca dzielą się na dwie główne grupy: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który występuje u 80-85% pacjentów oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), diagnozowany u 15% pacjentów. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych agresywnym przebiegiem, wysokim wskaźnikiem proliferacji, krótkim czasem podwojenia masy guza, wybitną zdolnością do wczesnego przerzutowania i pierwotną wrażliwością na działanie leków w porównaniu do niedrobnokomórkowego raka płuca. Powstanie pierwotnego raka płuca jest wynikiem przemiany komórek macierzystych nabłonka oddechowego na skutek ekspozycji na czynniki rakotwórcze, w tym palenie tytoniu, narażenie na substancje chemiczne i promieniotwórcze oraz kontakt z zanieczyszczeniami środowiska. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, z większością przypadków występujących po 50. roku życia (96% u mężczyzn i 95% u kobiet), z około 50% przypadków rejestrowanych po 65. roku życia.

Ocena stopnia zaawansowania raka płuca przeprowadzana jest przy użyciu skali TNM, która określa trzy kluczowe aspekty guza: „T” - guz pierwotny, „N” - regionalne węzły chłonne oraz „M” - przerzuty odległe. W ocenie zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca, oprócz zalecanej klasyfikacji TNM, korzysta się z praktycznego podziału choroby na stadium choroby ograniczonej (ang. *limited disease*, LD) oraz choroby rozległej (ang. *extensive disease*, ED). Termin „choroba ograniczona” odnosi się do nowotworu, który jest zlokalizowany w jednej połowie klatki piersiowej, niezależnie od obecności przerzutów do węzłów chłonnych wewnątrz płuca po stronie zmiany, jak również do węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach. Ponadto, nie wyklucza on występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Z kolei o stadium rozległym można mówić, gdy ogniska nowotworu są obecne poza wymienionym obszarem.

W 2022 roku zdiagnozowano 2,5 miliona przypadków raka płuca na całym świecie, co doprowadziło do 1,8 miliona zgonów. **W Polsce rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym oraz główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami.** W 2018 roku odpowiadał za 16,1% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn i kobiet i był odpowiedzialny za 28,2% zgonów z powodu nowotworu u mężczyzn oraz 17,6% u kobiet. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2022 roku w Polsce odnotowano 20 726 nowych przypadków raka oskrzeli i płuc oraz 20 956 zgonów z tej przyczyny. Według danych opublikowanych przez Krawczyk i wsp. 2021, DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10. **Wskaźniki zapadalności (37/100 000), chorobowości (40/100 000) oraz śmiertelności (39/100 000) w Polsce są wyższe w porównaniu do średnich dla Europy i świata.** Ponadto, Polska odnotowuje najwyższy współczynnik zgonów z powodu raka płuca w Europie.

Rak płuca w początkowym stadium choroby zwykle nie powoduje żadnych objawów, a gdy się pojawiają, są bardzo ogólne i mogą przypominać infekcje górnych dróg oddechowych, gruźlicę czy zapalenie płuc. Częstość występowania DRP w stopniach I-III i IV w chwili rozpoznania, zgodnie z klasyfikacją TNM, wynosi odpowiednio około 20% i 80%. Nowotwór ten **jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych**, a co istotne, **rokowanie w przypadku diagnozy DRP jest gorsze niż w NDRP.** W Polsce tylko około 14,5% pacjentów z rakiem płuca przeżywa pięć lat po rozpoznaniu. Mediana przeżycia pacjentów z rozpoznanym DRP w stadium rozległym, którzy nie poddają się leczeniu, wynosi od 3 do 6 miesięcy. Zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny może wydłużyć ten okres do około 10 miesięcy. **Jedynie 20-40% pacjentów przeżywa rok od momentu**

**diagnozy a wskaźniki 3-letniego przeżycia** wynoszą odpowiednio 15-25% dla stadium choroby ograniczonej i  $\leq 2\%$  dla stadium rozległego.

Drobnokomórkowy rak płuca o ograniczonym stadium (LS-SCLC) jest leczony radykalnie w celu całkowitego wyleczenia pacjenta, natomiast drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym (ES-SCLC) jest uważany za nieuleczalnego, a leczenie ma charakter jedynie paliatywny (Bebb 2023). Chemioterapia stanowi od wielu lat ugruntowaną podstawową metodę leczenia, niezależnie od stadium zaawansowania. Standardem leczenia DRP w pierwszej linii od 1985 roku na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem. Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała w leczeniu DRP innowacyjne terapie immuno-onkologiczne oparte na atezolizumabie i durwalumabie, które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu a przez które schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi.

#### Technologie alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku w przypadku chorych na drobnokomórkowego raka płuca, niezależnie od stadium zaawansowania, zalecają podawanie chemioterapii opartej najczęściej na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem przez 4-6 cykli. U pacjentów z DRP w ograniczonym stadium zaawansowania (stopnie I-III według klasyfikacji TNM), zaleca się stosowanie równoczesnej chemioterapii oraz radioterapii klatki piersiowej. W przypadku pojawienia się przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii, zaleca się podawanie kolejno chemioterapii i radioterapii. U pacjentów z DRP w IV stopniu zaawansowania rekomenduje się stosowanie chemioterapii lub chemioimmunoterapii z udziałem atezolizumabu (PTOK 2022). Wytyczne te odnajdują poparcie w stanowisku ekspertów z 2021 roku, które wymieniają immunoterapię opartą na atezolizumabie lub durwalumabie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie, jako nową metodę terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności (Krawczyk 2021).

Najnowsze międzynarodowe wytyczne opracowane przez NCCN w 2025 roku u pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania zalecają chemioterapię składającą się z karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem i atezolizumabem lub durwalumabem w czterech cyklach co 21 dni, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub durwalumabem raz na 28 dni, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (NCCN 2025). Wytyczne NCI z 2025, NICE z 2025 i 2020 roku, ASCO z 2023 i ESMO z 2021 roku również zalecają w pierwszej linii leczenia skojarzenie immunoterapii z chemioterapią opartą na cisplatynie lub karboplatynie i etopozydzie. U pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii, preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w rozległym stadium jest od czterech do sześciu cykli skojarzenia cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem (ESMO 2021).

Żadne ze zidentyfikowanych wytycznych nie wymieniają leczenia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie jako pierwszej linii leczenia pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania. Ma to najprawdopodobniej związek z wcześniejszą datą opublikowania wytycznych niż datą otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu serplulimabu pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®, przeznaczonego do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym (rozległym) stadium (data wydania pozwolenia: 03 lutego 2025 roku).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” (atezolizumab, durwalumab) oraz w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34 (karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan w formie wstrzyknięcia, winkrystyna, winorelbina).

### Niezaspokojona potrzeba medyczna

Rak płuca stanowi **jedno z najpoważniejszych zagrożeń zdrowotnych**, głównie ze względu na częste rozpoznawanie w zaawansowanych stadiach, agresywny charakter, skłonność do szybkiego i łatwego przerzutowania oraz nabytą z czasem oporność na chemioterapię. Znacząca liczba nowych przypadków diagnozowanych corocznie sprawia, że nowotwór ten wywiera **istotne obciążenie zarówno społeczne, jak i ekonomiczne**. W Polsce rak płuca generuje wyższe koszty ekonomiczne niż nowotwory takie jak rak piersi, jelita grubego czy prostaty, obejmując zarówno bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej związane z hospitalizacją czy leczeniem, jak i pośrednie wydatki, generowane przez nieobecność w pracy czy utratę produktywności. Dodatkowo, rak płuca prowadzi do największej liczby utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością wśród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje jedno z najwyższych kosztów związanych z niezdolnością do pracy, ustępując jedynie rakowi piersi.

Podczas gdy DRP o ograniczonym stadium (LS-SCLC) jest leczony radykalnie w celu całkowitego wyleczenia pacjenta, DRP w stadium rozległym (ES-SCLC) jest uznawany za nieuleczalnego, a leczenie ma charakter jedynie paliatywny (Bebb 2023). Osoby ze zdiagnozowanym DRP w stadium rozległym są często przerażone brakiem opcji leczenia, które, w przeciwieństwie do postępowania terapeutycznego w momencie rozpoznania NDRP, nie zmieniły się od dziesięcioleci. Ugruntowanym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku ES-SCLC od wielu lat była chemioterapia oparta na pochodnych platyny, pozwalająca osiągnąć medianę przeżycia całkowitego wynoszącą od 9 do 10 miesięcy i medianę przeżycia wolnego od progresji wynoszącą od 5 do 6 miesięcy. Ten schemat leczenia wiąże się jednak z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak toksyczność niehematologiczna (np. nudności, wymioty i toksyczność nerkowa) w przypadku cisplatyny i mielosupresja w przypadku karboplatyny.

W 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała serplulimabowi status leku sierociego w leczeniu pacjentów z DRP (EMA/OD/0000099427), co wskazuje, że nie istnieje zadowalająca metoda zapobiegania lub leczenia DRP o rozległym stadium zaawansowania i/lub że serplulimab będzie miał znaczące korzyści dla osób dotkniętych ES-SCLC. Brak skuteczności pierwszej linii leczenia zmniejsza drastycznie szanse na powodzenie całego procesu leczniczego. Dopiero obiecujące wyniki badań nad skutecznością połączenia chemioterapii z nowoczesnymi lekami celowanymi - inhibitorami PD-L1, takimi jak atezolizumab i durwalumab oraz serplulimabem, będącym inhibitorem PD-1, dały chorym realną nadzieję na poprawę sytuacji.

Wnioskuje się o refundację terapii serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

### Opis wnioskowanej technologii

Serplulimab (Hetronifly®) jest przeciwnowotworowym przeciwciałem monoklonalnym. Lek ten działa poprzez blokowanie wiązania PD-1 do PD-L1 i PD-L2, zwiększając skuteczność odpowiedzi komórek T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowych.

Jako technologię opcjonalną dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium przyjęto leczenie chemioterapią opartą na skojarzeniu karboplatyny z etopozydem oraz skojarzenie atezolizumabu lub durwalumabu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie.

Porównanie preparatu Hetronifly® z przyjętym komparatorem zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Hetronifly® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie zostanie przedstawiona w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne (ASTRUM-005).

Optymalizacja pierwszej linii leczenia jest ważna w kontekście zapewnienia możliwie najskuteczniejszej opcji leczenia pierwszego rzutu. Agresywny postęp choroby i ograniczone możliwości terapeutyczne, a także sytuacja kiedy pacjenci początkowo wrażliwi na chemioterapię, zaczynają być na nią oporni, są przyczyną tego, że jedynie 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie II linii a mniej niż 20% pacjentów - leczenie III linii. Brak skuteczności pierwszej linii leczenia zmniejsza drastycznie szanse na powodzenie całego procesu leczniczego. Z uwagi na opóźnienie w uzyskaniu diagnozy, agresywny przebieg choroby, szybki rozwój oporności na leczenie chemioterapią, skutki uboczne chemioterapii opartej na związkach platyny i niskie wskaźniki 5-letniego przeżycia, pomimo wprowadzenia do obrotu i znanej skuteczności atezolizumabu i durwalumabu, wciąż istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna uzyskania dostępu do leczenia istotnie wydłużającego przeżycie o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy oraz pozwoliłoby na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich - obecnie umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

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

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca, znany również jako nowotwór złośliwy pochodzenia oskrzelowego, odnosi się do raka obejmującego tchawicę, oskrzela (drogi oddechowe) oraz mięsz płucny, w tym pęcherzyki płucne. Nowotwór ten rozwija się z komórek nabłonkowych, które wyścielają drogi oddechowe, a jego najczęstszym miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuc oraz drobne oskrzeliki (KRN 2013).

Pierwotne nowotwory płuca klasyfikuje się na podstawie ich morfologii, która determinuje cechy kliniczne, przebieg choroby oraz sposób postępowania terapeutycznego:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), rozpoznawany u 80-85% pacjentów, w ramach którego wyróżnia się:
  - rak płaskonabłonkowy: stanowi około 30% przypadków, charakteryzuje się powolnym wzrostem, a jego rozsiew zachodzi głównie poprzez naczynia chłonne i krwionośne,
  - rak niepłaskonabłonkowy:
    - rak gruczołowy: stanowi około 40% rozpoznawanych przypadków, częściej diagnozowany jest u kobiet niż u mężczyzn, charakteryzuje się stosunkowo powolnym wzrostem miejscowym, jednak często nacieka na opłucną i uwagi na bogate unaczynienie, sprzyja powstaniu przerzutów odległych,
    - rak wielkokomórkowy: występuje u mniej niż 10% pacjentów, może mieć różną lokalizację, ale najczęściej pojawia się w dużych i średnich oskrzelach a czasem obwodowo. Przebiegiem i obrazem klinicznym przypomina gruczolakoraka,
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP; ang. *Small Cell Lung Cancer*, SCLC), diagnozowany u około 15-20% pacjentów, zazwyczaj obejmuje duże oskrzela przywnekowe oraz węzły chłonne wewnętrzne i śródpiersia (Eskandar 2015),
- rzadkie nowotwory płuc, stanowią mniej niż 5% rozpoznawanych przypadków i obejmują takie typy, jak rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, mięsakorak, nowotwór typu śliniankowego, rakowiaki oraz wyjątkowo rzadkie guzy o pochodzeniu mezenchymalnym, zarodkowym lub wywodzące się z układu chłonnego (Szczeklik 2023).

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się krótkim czasem podwojenia masy guza, agresywną i nieodróżnioną neoplazją o wysokim wskaźniku proliferacji i dużą skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów, zwłaszcza do węzłów chłonnych oraz narządów odległych, w tym mózgu (Alvarado-Luna 2016). W chwili rozpoznania, u większości pacjentów przerzuty są obecne w węzłach chłonnych, kościach, szpiku kostnym, ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie, nadnerczach, tkankach miękkich i skórze (Modlińska 2016).

Drobnokomórkowy rak płuca, w zależności od zakresu nowotworu w organizmie, zgodnie z uproszczoną klasyfikacją zaproponowaną przez *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALCSG) dzieli się na:

- drobnokomórkowego raka płuca o ograniczonym stadium (ang. *limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC) - rak nie rozprzestrzenił się jeszcze poza jedno płuco i węzły chłonne ale rozwija się w kierunku obszaru między płucami lub do węzłów chłonnych powyżej obojczyka,
- drobnokomórkowy rak płuca o rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) - rak zdążył rozprzestrzenić się poza płuca lub obszar między płucami, węzły chłonne powyżej obojczyka lub do innych miejsc w organizmie. Szacuje się, że 70% pacjentów w momencie diagnozy ma drobnokomórkowego raka płuca o rozległym stadium (Gazdar 2017).

Drobnokomórkowy rak płuca nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są klasyfikowani zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych do grupy nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc, gdzie w systemie ICD-10 są oznaczane kodem C34, natomiast w klasyfikacji ICD-11 przypisano im kod 2C25 (ICD-10 2019, ICD-11 2022).

Tab. 1. Podział raka płuca zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz ICD-11 (ICD-10 2019, ICD-11 2022).

| Kod                        | Rozpoznanie                                                          |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Klasyfikacja ICD-10</b> |                                                                      |
| C34                        | Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca                                   |
| C34.0                      | Oskrzelą główne                                                      |
| C34.01                     | Ostroga tchawicy                                                     |
| C34.02                     | Wnęka                                                                |
| 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 oskrzela i płuca                       |
| C34.9                      | Oskrzele lub płuco, nieokreślone                                     |
| <b>Klasyfikacja ICD-11</b> |                                                                      |
| 2C25                       | Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc                                    |
| 2C25.1                     | Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc                                  |
| 2C25.2                     | Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc                                 |
| 2C25.4                     | Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc |
| 2C25.5                     | Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc            |
| 2C25.Y                     | Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc                 |
| 2C25.Z                     | Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc                                 |

## 2.2 Etiologia i patogeneza

### *Patofizjologia*

Pierwotny rak płuca to nowotwór rozwijający się z komórek nabłonkowych, które pokrywają drogi oddechowe. Jego powstanie najprawdopodobniej wynika z przekształcenia komórek macierzystych normalnego nabłonka oddechowego na skutek zaburzeń genetycznych wpływających na procesy wzrostu i podziału komórek (PTOK 2022). Często w utrzymaniu homeostazy organizmu uczestniczą geny supresorowe nowotworu (ang. *tumour suppressor gene*, TSG) a utrata tych genów powoduje plastyczność komórkową, prowadzącą do rozwoju licznych nowotworów (Kirk 2022). U większości pacjentów z DRP kluczowe geny supresorowe, takie jak retinoblastoma 1 (RB1) i białko nowotworowe p53 (TP53), są inaktywowane ale próby ukierunkowania tych zmian pozostają nieskuteczne. Guzy w drobnokomórkowym raku płuca charakteryzują się zazwyczaj niestabilnością genomową objawiającą się aneuploidią i licznymi przegrupowaniami wewnątrzchromosomowymi i międzychromosomowymi (Gazdar 2017).

Białko zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD-1) odgrywa kluczową rolę w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej i promowaniu samotolerancji poprzez modulację aktywności komórek T, aktywację apoptozy antygenowo specyficznych komórek T i hamowanie apoptozy regulatorowych komórek T. Ligand programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) jest białkiem transbłonowym, które jest czynnikiem współhamującym odpowiedzi immunologicznej i może łączyć się z PD-1 w celu zmniejszenia proliferacji komórek PD-1-pozytywnych (Yanyan 2020). Ligand programowanej śmierci komórki 2 (PD-L2) jest kolejnym ligandem PD-1; badania wykazały, że PD-L2 jest silnie ekspresjonowany w ludzkich nowotworach i udowodniono, że jego ekspresja odgrywa ważną rolę we wzroście nowotworu i proliferacji komórek (Wang 2023). Znaczna część pacjentów z DRP wykazuje nieprawidłową ekspresję PD-L1 i PD-L2 na komórkach nowotworowych, dlatego szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 i PD-L2 jest głównym celem terapeutycznym immunoterapii wykorzystujących inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (Schwendenwein 2021).

### *Czynniki ryzyka*

Najważniejszą przyczyną raka płuca, odpowiedzialną za około 80% przypadków u kobiet i około 90% u mężczyzn, jest czynne lub bierne palenie tytoniu. Szacuje się, że czynne palenie stanowi przyczynę około 90% zachorowań, podczas gdy palenie bierne odpowiada za około 30% przypadków u osób niepalących, ale mieszkających z palaczami (Jassem 2021). Częstość zachorowania na nowotwór płuca jest bezpośrednio związana z długością okresu palenia oraz ilością wypalanych papierosów. Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez Dela Cruz i wsp. w 2011 roku wykazały, że palenie 20 papierosów dziennie zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca około 20-25 razy (Dela Cruz 2011). Dodatkowo, ryzyko zachorowania jest uzależnione od wieku, w którym zaprzestano palenia. U mężczyzn, którzy rzucili palenie w wieku 60., 50., 40. i 30. lat, skumulowane ryzyko rozwoju raka płuca w wieku 70. lat wynosi odpowiednio 10%, 6%, 3% i 2% (Peto 2000). Po 15. latach od zaprzestania palenia ryzyko zachorowania na raka płuca u byłego palacza zmniejsza się o 80-90% w porównaniu z osobami, które nadal palą (Jassem 2014).

Szkodliwość palenia tytoniu wynika z rakotwórczego działania licznych składników dymu papierosowego. Dym ten zawiera ponad 4 000 różnych substancji, w tym co najmniej 50 substancji rakotwórczych, zidentyfikowanych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC).

Na drugim miejscu pod względem zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca znajduje się ekspozycja na kancerogenne substancje chemiczne i pierwiastki promieniotwórcze, do których zalicza się: azbest, chrom, arsen, krzemionkę oraz radon. Wśród czynników ryzyka wyróżnia się także narażenie na czynniki środowiskowe oraz zanieczyszczenie powietrza. Badania wykazały, że ryzyko rozwoju raka płuca jest znacznie wyższe w obszarach silnie zurbanizowanych i uprzemysłowionych, zwłaszcza w miejscach o intensywnym ruchu drogowym opartym na silnikach spalinowych (Chen 2008). Z danych opublikowanych przez Alberga i wsp. w 2003 roku wynika, że narażenie zawodowe przyczynia się do 9-15% zachorowań, ekspozycja na radon do 10%, a zanieczyszczenie środowiska zewnętrznego do około 1-2% zachorowań (Alberg 2003).

Znaczące są także uwarunkowania genetyczne, obejmujące dziedziczne polimorfizmy genów zaangażowanych w neutralizowanie szkodliwych składników dymu tytoniowego oraz mutacje genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA. Rozwój i postęp raka płuca są powiązane z mutacjami protoonkogenów (zwiększona aktywność *KRAS* i *EGFR*) oraz genów supresorowych (obniżona aktywność *TP53*, *RB* i *LRP1B*) (Szczeklik 2023). Cechą charakterystyczną dla raka płuca jest również utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOS) w obrębie chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p (Jassem 2021). Powszechnie uważa się, że przyczyną rozwoju raka płuc są mutacje w genach *EGFR*, kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*) i wirusa mięsaka szczurów Kirsten (*KRAS*) (Hirsch 2017).

Ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy płuca rośnie wraz z wiekiem. Większość przypadków raka płuca diagnozowanych jest po 50. roku życia, obejmując 96% przypadków u mężczyzn i 95% u kobiet. Około 50% wszystkich zachorowań u obu płci dotyczy osób powyżej 65. roku życia. Ryzyko wystąpienia raka płuca osiąga najwyższy poziom u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, natomiast u kobiet w przełomowej szóstej i siódmej dekadzie życia (KRN 2024).

## 2.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

### *Obraz kliniczny*

Rak płuca może rozwijać się centralnie w obrębie dużych oskrzeli lub w obszarze obwodowym, przy czym pojedyncze zmiany są rzadko spotykane bez towarzyszącego powiększenia węzłów chłonnych. W początkowych stadiach zaawansowania, nowotwór często przebiega bezobjawowo a wszelkie pojawiające się objawy są bardzo niespecyficzne i mogą przypominać infekcje górnych dróg oddechowych. Objawy drobnokomórkowego raka płuca różnią się w zależności od umiejscowienia i rozmiaru guza. W przypadku choroby zlokalizowanej, typowe objawy obejmują kaszel, świszczący oddech, duszność i krwiotłucie. U pacjentów z rozprzestrzenieniem regionalnym może wystąpić chrypka, ból w klatce piersiowej lub gardle, dysfagia lub zespół żyły głównej górnej (Bernhardt 2016).

Objawy raka płuca można podzielić na:

- objawy podmiotowe, w tym objawy ogólnoustrojowe, związane z lokalnym wzrostem guza oraz z przerzutami do narządów odległych:
  - ogólnoustrojowe: ból stawów, ogólne osłabienie i zmęczenie, jądłowstręt, podwyższona temperatura ciała, postępujący ubytek masy ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego, objawy zakrzepowego zapalenia żył,
  - związane z miejscowym wzrostem: kaszel, duszności, rozległy ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenie płuc, zespół żyły głównej górnej (przy naciekaniu na opłucną lub ścianę klatki piersiowej), zaburzenia rytmu serca (przy naciekaniu na osierdzie i serce), chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego), zespół Hornera (przy zajęciu szczytu płuca), dysfagia w wyniku wtórej achalazji lub zajęcia głównej części śródpiersia,
  - związane z przerzutami do narządów odległych:
    - przerzuty do kości: ból kości, rzadko zdarzają się patologiczne złamania i objawy uciskowe,
    - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego: ból głowy, objawy ogniskowe i neurologiczne, takie jak drgawki, zaburzenia równowagi, zmiany zachowania i osobowości, zaburzenia pamięci,
    - przerzuty do wątroby: powiększenie wątroby, ból w nadbrzuchu, nudności, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub nadobojczykowych, żółtaczka (Jassem 2021),
- objawy przedmiotowe, które są uzależnione od stopnia zaawansowania nowotworu oraz lokalizacji, w których występują ogniska. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, obecność płynów w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodma, zapalenie płuc, powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych, hepatomegalia, neuropatia obwodowa lub bolesność uciskowa kości a także osteoartropatia przerostowa (palce pąteczkowate),

U około dwóch trzecich pacjentów z DRP diagnozuje się przerzuty. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności dotyczą przeciwległego płuca, mózgu, wątroby, nadnerczy, kości lub szpiku kostnego i wiążą się z występowaniem bólu brzucha, bólu kości, nudności, wymiotów, utraty masy ciała lub ogniskowych deficytów neurologicznych, w zależności od lokalizacji przerzutów (Jassem 2021).

W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca występować mogą także objawy paranowotworowe, które związane są z nieprawidłowym wytwarzaniem hormonów peptydowych w wyniku ektopowego wydzielania lub jako efekt działania mechanizmów immunologicznych (Szczekliak 2023, Jassem 2021).

Tab. 2. Przykłady objawów paranowotworowych występujących w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca (Jassem 2021).

| Rodzaj zaburzeń              | Przykład zespołu paranowotworowego                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół Cushinga,</li> <li>- hiperkalcemia,</li> <li>- nadmierne wydzielanie wazopresyny,</li> <li>- zespół rakowiaka</li> </ul>                                                    |
| Zaburzenia nerwowo-mięśniowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>- neuropatie obwodowe,</li> <li>- encefalopatie,</li> <li>- zwyrodnienie kory mózdku,</li> <li>- zespół miasteniczny Lamberta-Eatona,</li> <li>- zapalenie wielomięśniowe</li> </ul> |
| Zaburzenia skórne            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- rogowacenie brunatne,</li> <li>- zapalenie skórno-mięśniowe,</li> <li>- toczeń rumieniowaty układowy,</li> <li>- twardzina układowa</li> </ul>                                     |
| Zaburzenia kostne            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- osteoartropatia przerostowa,</li> <li>- palce pałeczkowate</li> </ul>                                                                                                              |
| Zaburzenia naczyniowe        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych,</li> <li>- niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza</li> </ul>                                                             |
| Zaburzenia hematologiczne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- niedokrwistość,</li> <li>- rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe</li> </ul>                                                                                                       |

W przypadku drobnokomórkowego raka płuca często występują także choroby współistniejące, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, mężczyzn i pacjentów o niskim statusie społeczno-ekonomicznym. Należą do nich przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba tkanki łącznej, gruźlica, niedokrwistość, zastoinowa niewydolność serca, choroby nerek i choroba naczyń obwodowych (Aarts 2015).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Rak płuca jest uważany za jeden z nowotworów o najgorszym rokowaniu - wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca, niezależnie od podtypu, wynosi 14,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych często występujących nowotworów w Polsce (Didkowska 2019).

Przewidywania dotyczące przebiegu choroby u pacjentów zależą głównie od początkowego stopnia zaawansowania nowotworu a w bardziej zaawansowanych stadiach, rokowanie zależy również od ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz od stopnia utraty masy ciała przed postawieniem diagnozy. Szacuje się, że DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM w chwili rozpoznania wynosi odpowiednio około 20% i 80% (Obarska 2020). W przypadku drobnokomórkowego raka płuca, większość pacjentów zgłasza się do lekarza z rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), podając przerzuty jako pierwszy zauważalny objaw (Klautke 2008). Jedynie od 30% do 40% pacjentów w momencie wstępnej diagnozy znajduje się w ograniczonym stadium zaawansowania, co oznacza, że jedynie około jednej trzeciej pacjentów z rozpoznaniem drobnokomórkowym rakiem płuca stanowi populację leczoną z zamiarem całkowitego wyleczenia (Kurup 2004). Jednak okazuje się, że cho-

cięż drobnokomórkowy rak płuca w ograniczonym stadium jest potencjalnie uleczalny, według danych ze Stanów Zjednoczonych na 2016 rok, ogólnie jedynie 6,7% (8,4% u kobiet i 5,0% u mężczyzn) pacjentów przeżywa 5 lat od czasu postawienia diagnozy (SEER 2016). Co jest zbieżne z wynikami z Wielkiej Brytanii, gdzie 5-letni wskaźnik całkowitego przeżycia wynosi około 5% (Khakwani 2014). Szacuje się, że wskaźnik 3-letniego przeżycia pacjentów z DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynosi odpowiednio 15-25% i  $\leq 2\%$  (Obarska 2020).

W przypadku DRP w rozległym stadium, leczenie ma charakter paliatywny a pacjenci wykazują krótki okres przeżycia przy leczeniu wspomagającym, ze względu na rozległe przerzuty guza i zły stan fizyczny. Około 10% do 20% pacjentów ma przerzuty do mózgu w momencie wstępnej diagnozy, a ostatecznie od 40% do 50% rozwija przerzuty do mózgu w trakcie trwania choroby (García-Campelo 2023), co wiąże się ze spadkiem wskaźnika 5-letniego przeżycia do 3%. Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Z kolei połączenie operacji, radioterapii i chemioterapii wydłuża medianę przeżycia od 8 do 13 miesięcy (Puglisi 2010).

## 2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej. Drobnokomórkowy rak płuca nie posiada odrębnego kodu ICD-10, a pacjenci są klasyfikowani zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych do grupy nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc, gdzie w systemie ICD-10 są oznaczane kodem C34, natomiast w klasyfikacji ICD-11 przypisano im kod 2C25 (ICD-10 2019, ICD-11 2022). Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne odnoszące się do raka płuca lub drobnokomórkowego raka płuca ogółem.

### 2.4.1 Chorobowość

Chorobowość, nazywana także rozpowszechnieniem (ang. *prevalence*), mierzy liczbę istniejących przypadków danej choroby lub stanu w określonej populacji w danym okresie czasu. W przeciwieństwie do wskaźnika zapadalności, który koncentruje się na nowych przypadkach w określonym czasie, rozpowszechnienie uwzględnia zarówno nowe, jak i trwające przypadki, dając kompleksowy i pełny obraz obciążenia chorobą w danym momencie.

Najnowsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów za 2022 roku wskazują, że liczba nowych przypadków nowotworu płuca i oskrzeli (C.34) wyniosła 20 726, w tym 12 278 wśród mężczyzn i 8 448 wśród kobiet. Z rozpoznaniem C.39 - nowotwór złośliwy innych nieokreślonych części układu oddechowego i narządów klatki piersiowej - 41 przypadków a z rozpoznaniem C.45 - międzybłoniaka opłucnej - 278 przypadków (Misja Rak Płuca 2024).

### W Europie i na świecie

W 2022 roku rak płuca był najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie, odpowiadając za niemal 2,5 miliona nowych przypadków, co stanowi 12,4% wszystkich nowotworów na świecie (GLOBOCAN 2024).

W 2022 roku na całym świecie, liczba osób żyjących z rakiem płuca wyniosła niemal 1,3 miliona, podczas gdy liczba osób z rozpoznaniem tej choroby w ciągu ostatnich 3 lat przekroczyła 2,5 miliona, a w ciągu ostatnich 5 lat ponad 3,22 miliona. Te liczby stanowiły odpowiednio 9,1%, 7,0% i 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory na świecie. Podobne wzorce występowały w Europie, gdzie rak płuca w 2022 roku należał do najczęściej diagnozowanych nowotworów. W Europie chorobowość jednoroczna wyniosła 246 tys. (7,0% wszystkich nowotworów), 3-letnia - 479 tys. (5,3% wszystkich nowotworów), a 5-letnia - 610 tys. (4,5% wszystkich nowotworów) (IARC 2024).

Tab. 3. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).

| Chorobowość             | Jednoroczna | 3-letnia  | 5-letnia  |
|-------------------------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Na całym świecie</b> |             |           |           |
| Ogólnie                 | 1 277 987   | 2 514 730 | 3 221 461 |
| Mężczyźni               | 783 326     | 1 500 339 | 1 898 235 |
| Kobiety                 | 494 661     | 1 014 391 | 1 323 226 |
| <b>W Europie</b>        |             |           |           |
| Ogólnie                 | 245 981     | 479 485   | 610 169   |
| Mężczyźni               | 156 373     | 297 436   | 374 455   |
| Kobiety                 | 89 608      | 182 049   | 235 714   |

\* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

### W Polsce

Z szacunkowych danych pochodzących z bazy GLOBOCAN wynika, że w 2022 roku liczba osób żyjących z rakiem płuca rozpoznany w ciągu poprzedzającego roku wyniosła 15 539, w ciągu poprzedzających 3 lat - 30 395 oraz w ciągu poprzedzających 5 lat - 38 733. Wartości te odpowiadały 9,7%, 7,3% i 6,2% całkowitej liczby chorych na nowotwory w Polsce (IARC 2024).

Tab. 4. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).

| Chorobowość | Jednoroczna | 3-letnia | 5-letnia |
|-------------|-------------|----------|----------|
| Ogólnie     | 15 539      | 30 395   | 38 733   |
| Mężczyźni   | 9 501       | 18 088   | 22 776   |

|         |       |        |        |
|---------|-------|--------|--------|
| Kobiety | 6 038 | 12 307 | 15 957 |
|---------|-------|--------|--------|

\* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

W badaniach opartych na danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono wskaźniki chorobowości dla nowotworów oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w skali jednego roku, trzech lat, pięciu lat i dziesięciu lat, wyrażone jako liczba przypadków na 100 tys. osób rocznie. Liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku wynosiła 10 954 przypadków, w ciągu trzech lat - 23 255, w ciągu pięciu lat - 30 793, a w ciągu dziesięciu lat - 41 840. Zarówno wskaźnik pięcioletniej, jak i dziesięcioletniej chorobowości dotyczył w 56% mężczyzn. Brak jest dostępnych danych dotyczących chorobowości w kontekście populacji objętej kryteriami programu lekowego.

**Tab. 5. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór oskrzela i płuca (ICD-10: C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (KRN 2024).**

| Chorobowość | Jednoroczna | 3-letnia | 5-letnia | 10-letnia |
|-------------|-------------|----------|----------|-----------|
| Ogólnie     | 14 949      | 26 397   | 33 740   | 45 264    |
| Mężczyźni   | 8 740       | 15 043   | 18 943   | 25 280    |
| Kobiety     | 6 209       | 11 354   | 14 797   | 19 984    |

\* chorobowość rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat.

W danych przekazanych przez NFZ odnotowano następującą liczbę pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10: C34): 77 639 pacjentów w 2018 roku, 78 498 w 2019 roku, 74 497 w 2020 roku oraz 75 070 w pierwszym półroczu 2021 roku. Co więcej, liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca wzrosła z 57 729 przypadków w 2012 roku do 63 229 przypadków w 2017 roku, co odpowiada współczynnikowi chorobowości równemu 16,5 na 100 tys. mieszkańców, przy uwzględnieniu liczby ludności Polski na koniec 2017 roku według danych Głównego Urzędu Statystycznego (PKMP 2021).

**Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10: C34), na podstawie danych przekazanych przez NFZ (PKMP 2021).**

|                  | 2018   | 2019   | 2020   | I połowa 2021 |
|------------------|--------|--------|--------|---------------|
| Liczba pacjentów | 77 639 | 78 498 | 74 497 | 75 070        |

Liczba pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” wyniosła: 1 321 w 2018 roku, 3 272 w 2019 roku, 4 166 w 2020 roku, 6 017 w 2021 roku i 5 292 w pierwszym półroczu 2022 roku (AWA Tecentriq).

Tab. 6. Liczba pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (AWA Tecentriq).

|                  | 2018  | 2019  | 2020  | 2021  | I połowa 2022 |
|------------------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| Liczba pacjentów | 1 321 | 3 272 | 4 166 | 6 017 | 5 292         |

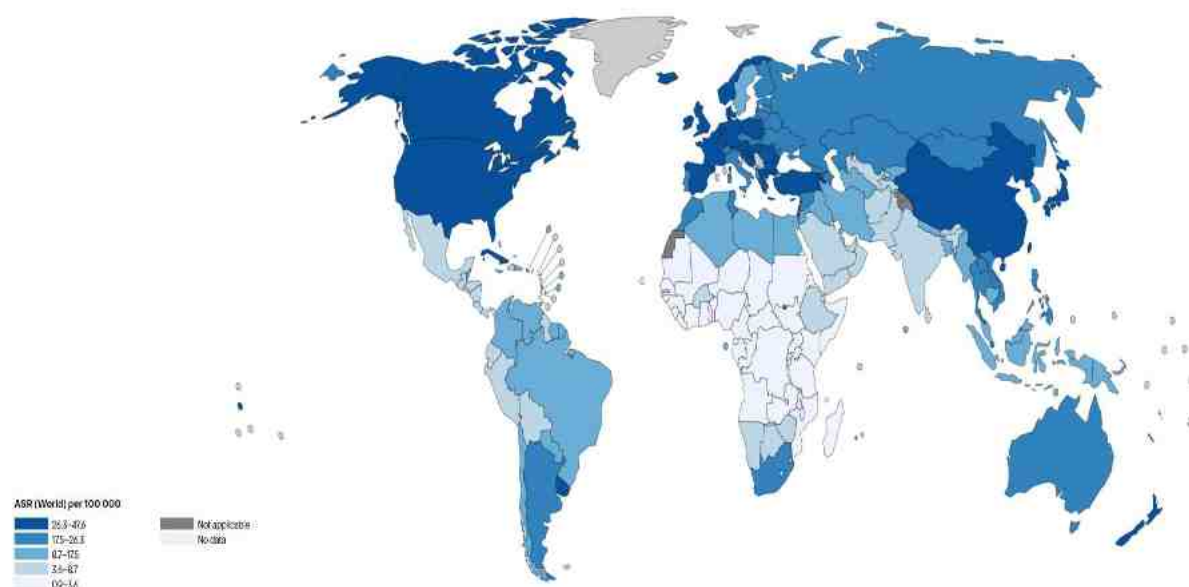
## 2.4.2 Zapadalność i umieralność

Zapadalność (ang. *incidence*) mierzy liczbę nowych przypadków choroby w określonej populacji w danym okresie czasie. Jest to istotny wskaźnik do oceny tempa rozprzestrzeniania się choroby w społeczności, dostarczając informacji o ryzyku zdrowotnym w określonym czasie.

### W Europie i na świecie

Rak płuca należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na całym świecie. Od około 2006 roku w Stanach Zjednoczonych obserwuje się coroczny spadek wskaźników zachorowalności o ponad 1% rocznie u kobiet i 2,6% rocznie u mężczyzn. Ten trend spadkowy, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, jest związany z zmniejszoną liczbą osób palących papierosy. Według szacunków, w 2023 roku w Stanach Zjednoczonych z powodu raka płuca zmarło 127 070 osób, w tym 67 160 mężczyzn i 59 910 kobiet. Współczynnik zgonów wśród mężczyzn zmniejszył się o 58% w latach 1990-2020, natomiast wśród kobiet spadł o 36% w latach 1990-2002 (Cancer Net 2023).

Ryc. 1. Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany wiekowo współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2024).



W 2022 roku rak płuca był trzecim najczęściej występującym nowotworem w Europie, odnotowanym u 4,8 miliona pacjentów, co odpowiadało 10,8% wszystkich zachorowań na nowotwory. Rak płuca występował dwukrotnie częściej u mężczyzn (317 tys. przypadków) niż u kobiet (167 tys. przypadków) (IARC 2024).

W 2022 roku odnotowani prawie 2,5 mln nowych przypadków z powodu raka płuca na całym świecie, w tym ponad 1,5 mln u mężczyzn i niemal 909 tys. u kobiet. Rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie, odpowiadając za ponad 1,8 mln zgonów, co stanowi prawie 19% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami. W Europie w tym samym roku odnotowano ponad 484 tys. nowych zachorowań, w tym ponad 317 284 nowe przypadki u mężczyzn i 167 270 u kobiet oraz 375 784 zgony, z czego 251 tys. dotyczyło mężczyzn, a niemal 125 tys. kobiet (IARC 2024).

Tab. 7. Liczba nowych przypadków i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).

| Populacja               | Liczba nowych przypadków | Liczba zgonów |
|-------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>Na całym świecie</b> |                          |               |
| Ogólnie                 | 2 480 675                | 1 817 469     |
| Mężczyźni               | 1 572 045                | 1 233 241     |
| Kobiety                 | 908 630                  | 584 228       |
| <b>W Europie</b>        |                          |               |
| Ogólnie                 | 484 554                  | 375 784       |
| Mężczyźni               | 317 284                  | 251 187       |
| Kobiety                 | 167 270                  | 124 597       |

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie GLOBOCAN, standaryzowany wskaźnik zapadalności na raka płuca w 2020 roku wynosił 31,5/100 tys. ludności wśród mężczyzn i 14,6/100 tys. ludności wśród kobiet a standaryzowany wskaźnik śmiertelności na raka płuca wynosił 25,9/100 tys. ludności wśród mężczyzn i 11,2/100 tys. ludności wśród kobiet (Sung 2021).

Tab. 8. Wskaźnik zapadalności i umieralności z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).

| Wskaźnik              | Mężczyźni              | Kobiety                |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Wskaźnik zapadalności | 31,5/100 tys. ludności | 14,6/100 tys. ludności |
| Wskaźnik umieralności | 25,9/100 tys. ludności | 11,2/100 tys. ludności |

Zachorowalność na raka płuca oraz wskaźniki śmiertelności są najwyższe w krajach rozwiniętych, szczególnie w Europie Środkowo-Wschodniej, a najniższe w mniej rozwiniętych regionach, takich jak Ameryka Środkowa, Południowa i większość Afryki (Duma 2019). Z danych epidemiologicznych zebranych przez *The Economist Intelligence* w 2019 roku dla jedenastu państw Unii Europejskiej wynika, że Szwecja charakteryzuje się najniższymi wskaźnikami

zapadalności, chorobowości i śmiertelności (odpowiednio 21, 32 i 19 na 100 tys. mieszkańców), natomiast Holandia ma najwyższe wskaźniki zapadalności i chorobowości (odpowiednio 44 i 79 na 100 tys. mieszkańców).

W Polsce wskaźniki zapadalności (37/100 tys.), chorobowości (40/100 tys.) oraz śmiertelności z powodu raka płuca (39/100 tys.) przewyższają średnią europejską i światową. Dodatkowo, Polska odnotowuje najwyższy współczynnik zgonów spośród wszystkich analizowanych państw europejskich (EIU 2020).

Tab. 9. Porównanie standaryzowanych wskaźników epidemiologicznych w 11 państwach Unii Europejskiej na podstawie raportu *The Economist Intelligence* (EIU 2020).

| Wskaźnik        | Zapadalność          | Chorobowość          | Śmiertelność         |
|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Austria         | 33/100 tys. ludności | 67/100 tys. ludności | 24/100 tys. ludności |
| Belgia          | 37/100 tys. ludności | 56/100 tys. ludności | 32/100 tys. ludności |
| Finlandia       | 25/100 tys. ludności | 47/100 tys. ludności | 20/100 tys. ludności |
| Francja         | 34/100 tys. ludności | 49/100 tys. ludności | 29/100 tys. ludności |
| Holandia        | 44/100 tys. ludności | 79/100 tys. ludności | 36/100 tys. ludności |
| Norwegia        | 30/100 tys. ludności | 66/100 tys. ludności | 22/100 tys. ludności |
| Polska          | 37/100 tys. ludności | 40/100 tys. ludności | 39/100 tys. ludności |
| Rumunia         | 30/100 tys. ludności | 32/100 tys. ludności | 30/100 tys. ludności |
| Hiszpania       | 33/100 tys. ludności | 67/100 tys. ludności | 25/100 tys. ludności |
| Szwecja         | 21/100 tys. ludności | 32/100 tys. ludności | 19/100 tys. ludności |
| Wielka Brytania | 40/100 tys. ludności | 77/100 tys. ludności | 30/100 tys. ludności |
| Europa          | 33/100 tys. ludności | 77/100 tys. ludności | 30/100 tys. ludności |
| Świat           | 27/100 tys. ludności | 42/100 tys. ludności | 24/100 tys. ludności |

## W Polsce

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym oraz główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami w Polsce. W 2018 roku rak płuca odpowiadał za 16,1% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn i kobiet, przy czym u mężczyzn odnotowano 13 425 nowych przypadków, a u kobiet 7 801. Choroba ta była również odpowiedzialna za 28,2% zgonów nowotworowych u mężczyzn (15 619 zgonów) i 17,6% u kobiet (8 076 zgonów) (PTOK 2022).

Według danych GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce zarejestrowano ponad 30 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowiło 14,5% wszystkich nowotworów. Choroba ta była częściej diagnozowana u mężczyzn, z liczbą 19 tys. przypadków, w porównaniu do 11 tys. u kobiet (IARC 2024). W 2022 roku rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów spośród wszystkich nowotworów, odpowiadając za 21,7% wszystkich przypadków. Mężczyźni chorują na ten typ nowotworu znacznie częściej niż kobiety ale wskaźniki śmiertelności wykazują podobną tendencję. Zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn rak płuca był najczęstszą przyczyną zgonów (odpowiednio 25,2% vs 17,4%) (IARC 2024).

**Tab. 10. Liczba nowych przypadków i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).**

| Populacja | Liczba nowych przypadków | Liczba zgonów |
|-----------|--------------------------|---------------|
| Ogólnie   | 30 379                   | 26 035        |
| Mężczyźni | 19 206                   | 16 596        |
| Kobiety   | 11 173                   | 9 439         |

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w 2022 roku w Polsce zarejestrowano **20 726 nowych przypadków raka oskrzeli i płuca (ICD-10: C33-C34)**, z czego 12 278 dotyczyło mężczyzn, a 8 448 kobiet. Z rozpoznaniem C.39 - nowotwór złośliwy innych niedokładnie określonych części układu oddechowego i narządów klatki piersiowej - 41 przypadków, z rozpoznaniem C.45 - międzybłoniaka opłucnej - 278 przypadków. **W tym samym roku odnotowano 20 956 zgonów z powodu nowotworu oskrzeli i płuca**, w tym 13 034 wśród mężczyzn i 7 922 wśród kobiet; dla nowotworów innych niedokładnie określonych części układu oddechowego i narządów klatki piersiowej - 134 i dla międzybłoniaka opłucnej - 297 zgonów. Jak pokazano w tabeli poniżej, w latach 2015-2021 liczba zgonów przekraczała liczbę nowych zachorowań, a mężczyźni wykazywali wyższą zachorowalność i umieralność niż kobiety (KRN 2024, Misja Raka Płuca 2024).

**Tab. 11. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka tchawicy i płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2015-2021 (KRN 2024).**

| Populacja                | Rok    |        |        |        |        |        |        |        |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                          | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | 2022   |
| <b>Liczba zachorowań</b> |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Ogółem                   | 22 561 | 23 013 | 22 085 | 21 945 | 22 739 | 19 110 | 20 572 | 20 726 |
| Mężczyźni                | 14 834 | 14 995 | 14 138 | 13 842 | 14 099 | 11 713 | 12 332 | 12 278 |
| Kobiety                  | 7 727  | 8 018  | 7 947  | 8 103  | 8 640  | 7 397  | 8 240  | 8 448  |
| <b>Liczba zgonów</b>     |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Ogółem                   | 23 713 | 23 812 | 23 324 | 23 695 | 23 107 | 22 213 | 20 841 | 20 956 |
| Mężczyźni                | 16 238 | 16 177 | 15 499 | 15 619 | 14 902 | 14 211 | 13 046 | 13 034 |
| Kobiety                  | 7 475  | 7 635  | 7 825  | 8 076  | 8 205  | 8 002  | 7 795  | 7 922  |

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny, w 2020 roku nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i płuc (C33-C34) były najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce, odpowiadając za ponad 22% wszystkich zgonów nowotworowych, co przekłada się na 22,2 tys. zmarłych, z czego ponad 14 tys. zgonów dotyczyło mężczyzn (GUS 2020).

Przewiduje się, że liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce osiągnie ponad 32,5 tys. w 2029 roku, dochodząc do około 33,5 tys. w 2030 roku. Prognozy GLOBOCAN wskazują, że do 2040 roku w Polsce pojawi się 36,9 tys. nowych zachorowań oraz 34,7 tys. zgonów z powodu raka płuca. Z kolei zgodnie z szacunkami IARC, liczba zachorowań na nowotwory w Europie wzrośnie o ponad 20% do 2045 roku, a śmiertelność może wzrosnąć o 32% (Misja Raka Płuca 2024). Współczynnik umieralności (ang. *standardized death rate*, SDR) na raka płuca w grupie osób powyżej 35. roku życia ma spadać wśród mężczyzn, ale wzrastać wśród kobiet, nawet o 80% (GLOBOCAN 2012).

Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca w stadium uogólnionym (w stadium IV zaawansowania klinicznego, wskazując na chorobę rozległą w przypadku drobnokomórkowego raka płuca) wynosi około 50%, zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi za lata 2010-2012 dla Polski (MPZ). Z kolei zgodnie z raportem przedstawionym przez KRN, w latach 2014-2016 odsetek pacjentów w uogólnionym stadium raka płuca wynosił około 40% (KRN 2019).

Tab. 12. Rozkład liczby zachorowań z rozróżnieniem na stopień zaawansowania raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2010-2012 (MPZ).

| Stadium zaawansowania | Wartość bezwzględna |        |        | Odsetek |      |      |
|-----------------------|---------------------|--------|--------|---------|------|------|
|                       | 2010                | 2011   | 2012   | 2010    | 2011 | 2012 |
| I                     | 1 139               | 1 214  | 1 422  | 4%      | 5%   | 6%   |
| II                    | 3 188               | 3 025  | 3 165  | 12%     | 12%  | 12%  |
| III                   | 7 935               | 7 635  | 7 410  | 31%     | 30%  | 29%  |
| IV                    | 13 234              | 13 403 | 13 720 | 52%     | 53%  | 53%  |

Warto zwrócić uwagę na istotne różnice między szacunkami publikowanymi przez GLOBOCAN a danymi pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów. Globalne statystyki dotyczące raka na rok 2022, opracowane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC), bazują na zaktualizowanych szacunkach i są dostępne w ramach Światowego Obserwatorium Raka (ang. *Global Cancer Observatory*, GCO). W skrócie, krajowe szacunki GLOBOCAN są tworzone w oparciu o najlepsze dostępne dane dotyczące zachorowalności i umieralności na raka w każdym kraju, a ich wiarygodność zależy od reprezentatywności i jakości tych danych. Metody użyte do przygotowania szacunków na 2022 rok opierają się głównie na wcześniejszych metodach, z naciskiem na krótkoterminowe prognozy oraz modelowane współczynniki śmiertelności w stosunku do zachorowalności, tam gdzie to możliwe. Szacunki te obejmują wszystkie nowotwory (ICD-10: C00-C97) oraz 36 konkretnych typów, w tym raka płuca (ICD-10: C33-C34), obejmującego raka tchawicy i oskrzeli.

W Krajowym Rejestrze Nowotworów przypadki nowotworów złośliwych w Polsce są rejestrowane na podstawie kart zgłoszeń nowotworów złośliwych (druk MZ/N-1a), zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 14 czerwca 2018 r. (Dz. U. 2018 poz. 1197). Ocena umieralności jest opracowywana na podstawie danych z aktów zgonów, gromadzonych przez Główny Urząd Statystyczny. Krajowy Rejestr Nowotworów prezentuje surowe współczynniki w postaci liczby przypadków (zachorowań lub zgonów) na 100 tys. osób w badanej populacji oraz standaryzowane według wieku współczynniki zachorowalności i umieralności, które pokazują, ile zachorowań lub zgonów wystąpiłoby w danej populacji, gdyby jej struktura wieku

odpowiadała strukturze wieku populacji przyjętej za standardową. Ponadto, przedstawiono dane dotyczące jednorocznej, 3-letniej, 5-letniej i 10-letniej chorobowości dla nowotworu oskrzela i płuca łącznie (ICD-10: C34) oraz dla zachorowań i zgonów związanych z nowotworem tchawicy i płuca razem (ICD-10: C33-C34).

### 2.4.3 Drobnokomórkowy rak płuca

#### *Na świecie i w Europie*

Szacuje się, że drobnokomórkowy rak płuca stanowi od 13% do 17% wszystkich przypadków raka płuca (Gazdar 2017), chociaż w ostatnich dziesięcioleciach jego częstość występowania u mężczyzn spada, być może ze względu na skuteczne programy rzucania palenia. Według danych statystycznych pochodzących z *National Cancer Institute* (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*, SEER) współczynnik zachorowalności na DRP w Stanach Zjednoczonych w latach 2003-2012 wyniósł 5,8 na 100 tys. (Wang 2017). Według danych brytyjskich współczynnik zapadalności na DRP w latach 2000-2014 oszacowano na 1,01 na 10 000 pacjentolat, podczas gdy w pierwszym roku współczynnik śmiertelności wyniósł 9,9 na 100 pacjentomiesięcy (95%CI 9,5; 10,4) a mediana przeżycia w całej kohorcie wyniosła 7,37 miesiąca (Soriano 2019).

W świetle danych z Wielkiej Brytanii opublikowanych przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), około 30% przypadków DRP jest wykrywanych od I do III stopnia zaawansowania (NICE NLCA). Spośród osób w wieku powyżej 65. lat z nowozdiagnozowanym DRP w Stanach Zjednoczonych, 66% wykazywało IV stopień a 27,6% - III stopień zaawansowania klinicznego (Shao 2019). Natomiast zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku, częstość DRP w chwili rozpoznania nowotworu, oceniana zgodnie z klasyfikacją TNM, wynosi około 35% i 65% odpowiednio dla I-III i IV stopnia zaawansowania, podczas gdy w przypadku rozpoznania NDRP, udział chorych w stopniu I-II, III i IV szacuje się odpowiednio na 25%, 35% i 40%.

#### *W Polsce*

Według danych opublikowanych przez Krawczyk i wsp. 2021, DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka płuca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (Krawczyk 2021), natomiast zgodnie z raportem KRN, drobnokomórkowy rak płuca stanowił 16% nowotworów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2014-2016 (9 410 chorych, w tym 15% u mężczyzn i 19% u kobiet) (KRN 2019).

W AWA dla atezolizumabu z 2020 roku (OT.4331.6.2020) przedstawiono oszacowania „W 2013 roku według Krajowego rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych). Z tej liczby należy odliczyć około 50% chorych w złym stanie sprawności, z niekontrolowanymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz z poważanymi chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i immunoterapii. Liczb chorych na DRP, którzy mogliby być leczeni chemioterapią i atezolizumabem w 1. Linii wynosi w Polsce około 1400” (AWA Tecentriq). Dane te odpowiadają współczynnikowi zapadalności, a przy założeniu krótkiej długości przeżycia również chorobowości, na poziomie 0,4 na 10 tys. osób.

## 2.5 Jakość życia

Jakość życia osób z chorobami nowotworowymi jest niezaprzeczalnie gorsza w porównaniu do osób zdrowych. Diagnoza nowotworowa wiąże się z wyjątkowo trudnymi doświadczeniami, zarówno w kontekście indywidualnych potrzeb pacjenta, jak i samej choroby oraz leczenia. Ze względu na szybkie tempo proliferacji drobnokomórkowego raka płuca, większość pacjentów zgłasza się do lekarza z pierwszymi objawami, które często są niejednorodne w zależności od lokalizacji i wielkości guza pierwotnego, w ciągu 8 do 12 tygodni przed diagnozą. Bebb i wsp. (2023) przeprowadzili nieinterwencyjne badanie wśród dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca i ich opiekunów dotyczące odczuwanego przez pacjenta ciężaru objawów. Stwierdzono, że najbardziej uciążliwymi objawami były duszność, zmęczenie, kaszel, ból w klatce piersiowej i nudności lub wymioty (Bebb 2023). Pacjenci często zmagają się z emocjami takimi jak złość, napięcie, bezsilność i przygnębienie, które mogą prowadzić do depresji i stanów lękowych, szczególnie na różnych etapach diagnozy i terapii. Brak opcji leczenia i z natury postępujący charakter choroby sprawiają, że pacjenci boją się śmierci i mają nadzieję na osiągnięcie remisji jako sposobu na uzyskanie więcej czasu (Bebb 2023). Ogólny stan pacjenta oraz jego subiektywne poczucie jakości życia mogą wpłynąć na skuteczność stosowanej terapii. Co gorsza, dowody wskazują, że zmniejszona jakość życia może prowadzić do gorszego przestrzegania zaleceń lekarskich, nieregularnego leczenia i zmniejszonego przeżycia (Grant 2013).

Na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *health-related Quality of life*, HRQoL) pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuca niekorzystnie wpływa nasilenie objawów pogarszających się wraz z progresją choroby, ale również działania niepożądane i toksyczność związana z leczeniem. Zwiększone obciążenie objawami i postęp choroby pogarszają dobrostan fizjologiczny, jednocześnie zwiększając cierpienie psychiczne i problemy w prawidłowym funkcjonowaniu pacjentów i ich rodzin. Europejskie badanie przeprowadzone wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którego celem było zrozumienie postrzegania przez pacjentów obciążenia chorobą, wykazało, że 43% pacjentów w stadium I-III i 58% pacjentów w stadium IV uważało, że ich stan ma poważny lub katastrofalny wpływ na status zawodowy, podczas gdy ponad jedna trzecia respondentów na wszystkich etapach zgłosiła poważne lub katastrofalny wpływ na ich życie rodzinne; taki sam odsetek zgłosił poważny lub katastrofalny wpływ na ich życie społeczne (Tufman 2022). Co istotne, zgodnie z raportem pochodzącym z 2020 roku, pacjenci cierpiący na DRP w porównaniu z pacjentami z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Obarska 2020).

Rozpoznanie DRP wiąże się także z dużym obciążeniem osobistym i psychologicznym wśród opiekunów, których obowiązki wobec chorych pochłaniają większość czasu (Bebb 2023). Badanie przeprowadzone przez Feliciano i wsp. (2020) na temat obaw skoncentrowanych na rodzinie związanych z rakiem płuc wykazało, że opiekunowie doświadczają szerokiego zakresu barier obejmujących aspekty psychologiczne, emocjonalne i techniczne, pomagając osobie dotkniętej chorobą (Feliciano 2020). Ich obowiązki zajmują znaczną część, mogą być uważane za przytłaczające, wpływające na ich karierę i hobby. Opiekunowie często wyrażają chęć zewnętrznego wsparcia, ponieważ czują się odizolowani, pomagając członkowi rodziny (Feliciano 2020).

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie te zlokalizowane w mózgu, wiążą się ze znacznym obciążeniem chorobowym. U pacjentów z przerzutami profil objawów może

różnić się w zależności stopnia rozprzestrzenienia się guza i dotkniętego narządu. Objawy te mogą obejmować problemy neurologiczne, nerwobóle, zmęczenie, utratę apetytu i w konsekwencji utratę wagi (Bebb 2023).

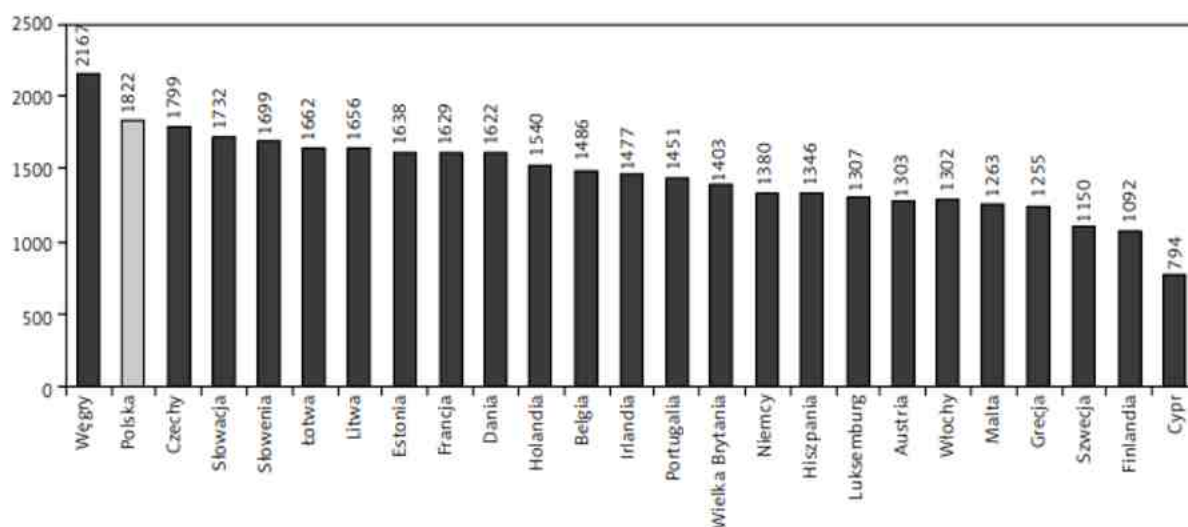
Pacjenci z przerzutami do mózgu są bardziej obciążeni objawami, a także znacznie częściej korzystają z domowej opieki zdrowotnej, terapii żywieniowej, fizykoterapii, rehabilitacji i usług opieki społecznej w porównaniu z pacjentami bez przerzutów do mózgu. Ponadto ze względu na często złe rokowanie wielu pacjentów doświadcza objawów psychologicznych i psychosomatycznych, zwłaszcza niepokoju związanego z umieraniem i śmiercią. Oprócz obciążenia objawami, dane z kilku badań klinicznych wykazały, że terapie stosowane u pacjentów z przerzutami do mózgu mogą prowadzić do pogorszenia ogólnej jakości życia poprzez ograniczenie zdolności pacjenta do wykonywania codziennych czynności i zmianę procesów neurokognitywnych, przy jedynie umiarkowanym korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (Peters 2016).

## 2.6 Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna

### Obciążenie chorobą

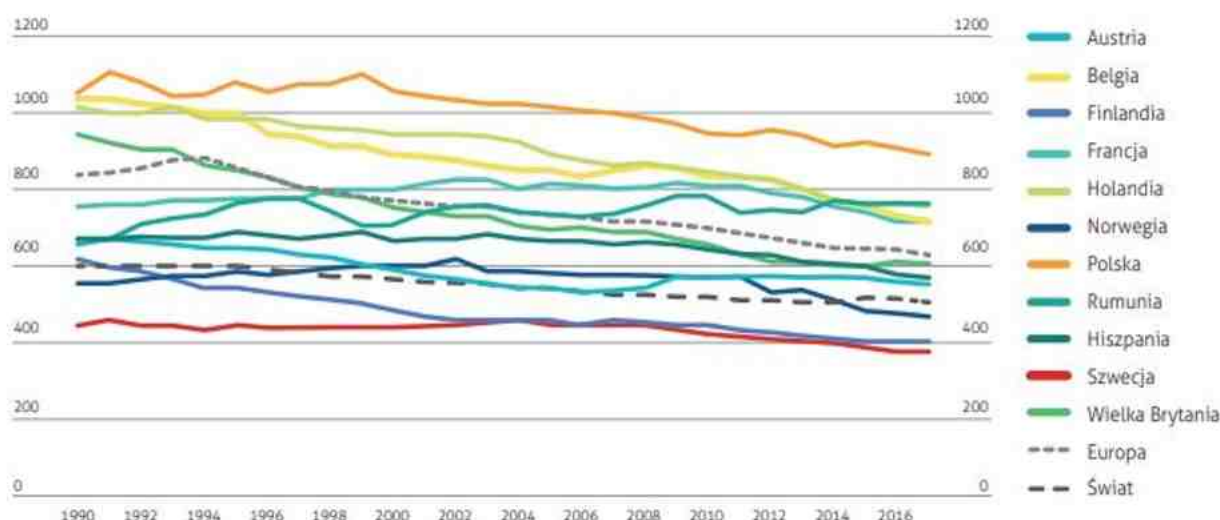
W przypadku ośmiu z dziesięciu najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie uznaje się, że ich rozwój ma związek z paleniem papierosów lub narażeniem na dym tytoniowy (Modlińska 2016). Do lat 90. XX wieku ponad 40% mężczyzn w Polsce umierało przedwcześnie z powodu chorób wywołanych paleniem (Jassem 2014). Z danych pochodzących od Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) wynika, że w Polsce aż 91% zgonów z powodu nowotworów układu oddechowego ma związek z używaniem tytoniu. Globalnie odsetek ten wynosi około 70%, natomiast w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy szacuje się go na poziomie 85-89%.

Ryc. 2. Lata życia utracone z powodu chorób nowotworowych, na podstawie wskaźnika DALY (ang. *Disability adjusted life year*) według danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (PTOK 2014).



W 2014 roku Polska zajęła drugie miejsce pod względem standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. *Disability Adjusted Life Year*), który służy do oceny stanu zdrowia populacji, uwzględniając zarówno lata życia utracone z powodu nowotworów, jak i czas przeżyty z ich poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi (PTOK 2014, PKMP 2021). Analizując obciążenie rakiem płuca w Europie w latach 1990-2017 na podstawie wskaźnika DALY na 100 000 mieszkańców, zauważyć można ogólną tendencję spadkową, niemniej jednak w części państw utrzymują się pewne wahania tego wskaźnika. Najbardziej zauważalny spadek obserwuje się w Belgii, Holandii, Polsce i Wielkiej Brytanii (Obarska 2020).

Ryc. 3. Lata życia utracone z powodu nowotworu płuca na podstawie wskaźnika DALY (ang. *Disability adjusted life year*) (na 100 tys. mieszkańców) w Europie w latach 1990-2017 (Obarska 2020).



Na podstawie danych epidemiologicznych opracowanych przez *The Economist Intelligence Unit* w 2019 roku dla jedenastu krajów Unii Europejskiej, Polska miała najwyższy wskaźnik DALY, wynoszący 890 na 100 tys. mieszkańców, podczas gdy Szwecja odnotowała najniższy wskaźnik, równy 373 na 100 tys. mieszkańców (EIU 2020).

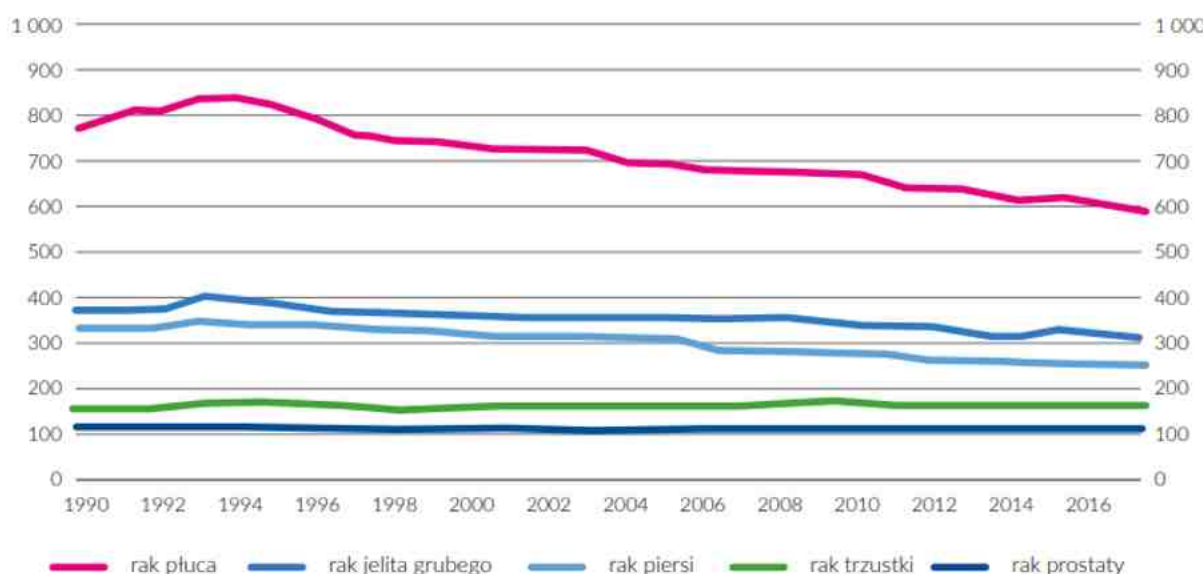
Tab. 13. Porównanie lata życia utraconych z powodu choroby nowotworowej na podstawie standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. *Disability adjusted life year*) w 11 krajach Unii Europejskiej według raportu *The Economist Intelligence Unit* (EIU 2020).

| Kraj/Region     | Wskaźnik DALY            |
|-----------------|--------------------------|
| Szwecja         | 373/100 tys. mieszkańców |
| Finlandia       | 402/100 tys. mieszkańców |
| Norwegia        | 467/100 tys. mieszkańców |
| Austria         | 549/100 tys. mieszkańców |
| Hiszpania       | 568/100 tys. mieszkańców |
| Wielka Brytania | 599/100 tys. mieszkańców |
| Francja         | 707/100 tys. mieszkańców |

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| Belgia   | 711/100 tys. mieszkańców |
| Rumunia  | 760/100 tys. mieszkańców |
| Holandia | 767/100 tys. mieszkańców |
| Polska   | 890/100 tys. mieszkańców |
| Europa   | 628/100 tys. mieszkańców |
| Świat    | 503/100 tys. mieszkańców |

Zgodnie z analizami przeprowadzonymi w 2021 roku przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, w 2019 roku nowotwory złośliwe tchawicy, oskrzeli i płuc były trzecim największym źródłem obciążenia zdrowotnego w Polsce, osiągając wartość wskaźnika DALY równą 709 154,38. Największe obciążenie stanowiła choroba niedokrwienna serca (1 467 054,38 DALY), a na drugim miejscu uplasował się udar mózgu (808 826,59 DALY). Nowotwory złośliwe układu oddechowego odpowiadały za 26,29% całkowitego obciążenia DALY przypisanego chorobom nowotworowym. Choć dzięki zmniejszeniu liczby osób palących w ostatnich dekadach odnotowano spadek tego obciążenia, rak płuca wciąż pozostaje istotnym problemem zdrowotnym (PKMP 2021).

Ryc. 4. Lata życia skorygowane niesprawnością na podstawie wskaźnika DALY (ang. *Disability adjusted life year*) (na 100 tys. mieszkańców) dla pięciu najczęściej występujących nowotworów w Polsce (PKMP 2021).



#### Ekonomiczne obciążenie chorobą

Zaawansowany lub przerzutowy rak płuca stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów i systemów opieki zdrowotnej, zarówno pod kątem kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich.

Oszacowanie całkowitych kosztów związanych z zachorowaniem na drobnokomórkowego raka płuca ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Bezpośrednie koszty dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca to koszty związane z chemioterapią, diagnozą (np. metody przesiewowe) i leczeniem (np. procedura podawania leków, leki, zabiegi chirurgiczne). Koszty leczenia obejmują hospitalizacje, wizyty pielęgniarskie, wizyty na izbie przyjęć, wizyty kontrolne i opiekę ambulatoryjną (Enstone 2018). Koszty bieżące również przyczyniają się do obciążenia ekonomicznego, zarówno dla pacjentów, jak i ich nieformalnej sieci opiekunów i mogą obejmować utracone zarobki, koszty powstałe w związku z wizytami w szpitalu, z lekami łagodzącymi objawy lub ból oraz inne koszty związane z leczeniem, takie jak zwiększone koszty opieki nad dziećmi czy zatrudnieniem pomocy domowej (Wood 2019).

W badaniu dotyczącym bezpośrednich kosztów nowoczesnego leczenia raka płuc w Australii, wykazano, że hospitalizacja jest dominującym czynnikiem generującym koszty leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, przy czym mediana pobytu w szpitalu wynosi 25 dni (Kang 2012). Co więcej, koszty bezpośrednio związane z opieką nad pacjentami z DRP w ograniczonym stadium przewyższały koszty opieki nad pacjentami w rozległym stadium (średnio 19,046\$ vs 12,688\$) (Enstone 2018).

Tab. 14. Koszty bezpośrednie przeznaczone na opiekę nad pacjentem z rozpoznaniem DRP (Enstone 2018).

| Stadium                                        | Zabiegi chirurgiczne, (%) | Chemioterapia, (%) | Hospitalizacja, (%) | Średni koszt opieki | Całkowity koszt opieki |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| DRP o ograniczonym stopniu zaawansowania (n=8) | 0\$ (0%)                  | 47,991\$ (39%)     | 44,787\$ (37%)      | 19,046\$            | 122,260\$              |
| DRP o rozległym stopniu zaawansowania (n=21)   | 1416\$ (1%)               | 15,940\$ (8%)      | 138,510\$ (69%)     | 12,688\$            | 199,013\$              |

Badanie szacujące koszty opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych przeznaczone na pacjenta z rozpoznaniem DRP w rozległym stadium i NDRP w stadium przerzutowym wykazało, że koszty związane z chorobą drobnokomórkową stanowiły większy procent całkowitych kosztów w porównaniu z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (62,6% w porównaniu z 56,4%) (Karve 2014).

Informacje na temat pośrednich kosztów DRP są ograniczone. Wiadomo jednak, że rak płuca generuje największe zaraz po raku piersi koszty związane z niezdolnością pacjentów do pracy oraz największe koszty związane z absencją chorobową w pracy - około 104 mln zł w 2015 roku (Infarma 2014). Z powodu diagnozy raka płuca w 2014 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) przeznaczył ponad 117 mln zł na różnorakie formy pomocy pacjentom, co stanowiło 7% wszystkich kosztów poniesionych na świadczenia z powodu chorób nowotworowych (Dylewska 2016). Co więcej, w 2018 roku liczba dni absencji chorobowej i liczba wydanych zaświadczeń lekarskich dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wynosiły odpowiednio 413 124 dni i 15 365 (0,1% ogółu wydanych zaświadczeń lekarskich) (ZUS 2019).

**Tab. 15. Liczba dni absencji chorobowej i wydanych zaświadczeń lekarskich dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (ZUS 2019).**

| Rok  | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba wydanych zaświadczeń lekarskich |
|------|--------------------------------|----------------------------------------|
| 2018 | 413 124                        | 15 365                                 |
| 2017 | 426 030                        | 15 892                                 |
| 2016 | 448 280                        | 16 919                                 |
| 2015 | 464 696                        | 17 540                                 |
| 2014 | 448 075                        | 16 888                                 |
| 2013 | 438 578                        | 16 714                                 |
| 2012 | 439 179                        | 16 834                                 |

Po wykorzystaniu pełnego okresu zasiłku chorobowego, osoba ubezpieczona, która wciąż pozostaje niezdolna do pracy, może otrzymać świadczenie rehabilitacyjne przez maksymalnie 12 miesięcy, pod warunkiem że istnieją rokowania wskazujące na możliwość powrotu do pracy w tym czasie. W 2018 roku 568 osób uzyskało pierwszorazowe orzeczenia lekarzy orzeczników ZUS przyznające świadczenie rehabilitacyjne z powodu choroby oznaczonej kodem C34 według klasyfikacji ICD-10. Jeśli świadczenie rehabilitacyjne zostanie wyczerpane lub przewidywany okres powrotu do zdrowia po zakończeniu zasiłku chorobowego przekracza 12 miesięcy, chory może mieć prawo do renty z tytułu czasowej lub trwałej niezdolności do pracy. Prawo to przysługuje na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może być wydane po raz pierwszy, jeśli dana osoba wcześniej nie korzystała z takiego świadczenia, lub mieć charakter ponowny – w przypadku, gdy ocenia się kontynuację niezdolności do pracy po zakończeniu okresu wynikającego z wcześniejszego orzeczenia rentowego. W 2018 roku wydano łącznie 1 203 pierwszorazowych i 1 624 ponownych orzeczeń rentowych (ZUS 2019).

W celu określenia bezpośrednich kosztów leczenia przeprowadzono analizę opartą na danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, pochodzących z rozliczeń realizowanych zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). W ramach tego systemu wyodrębniono grupę D28 - obejmującą nowotwory układu oddechowego i klatki piersiowej - która posłużyła jako podstawa do oszacowania kosztów leczenia raka płuca.

**Tab. 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2019).**

| Rok  | Liczba pacjentów | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł] | Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34* | Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 |
|------|------------------|-----------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 2017 | 46 590           | 63 910                | 2 910,56                                     | 30 288                                              | 88 155 041,28                                            |
| 2016 | 47 452           | 64 894                | 3 744,85                                     | 30 673                                              | 118 313 429,3                                            |
| 2015 | 46 149           | 62 118                | 3 885,77                                     | 29 163                                              | 113 320 710,5                                            |
| 2014 | 47 768           | 63 925                | 1 908,89                                     | 29 200                                              | 114 139 588,0                                            |

|      |        |        |          |        |               |
|------|--------|--------|----------|--------|---------------|
| 2013 | 46 605 | 62 390 | 3 905,87 | 28 352 | 110 739 266,2 |
|------|--------|--------|----------|--------|---------------|

\* dane dla kodów ICD-10: C34.8 - zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - oskrzele lub płuco, nie określone; C34.1 - płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne; C34.3 - płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne; C34.2 - płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe.

### Niezaspokojona potrzeba medyczna

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym z szybką progresją, krótkim czasem podwojenia i często z obecnymi rozległymi przerzutami w momencie diagnozy (Coutinho 2019). Szacuje się, że mniej niż 10% chorych z DRP zdiagnozowanych w rozległym stadium pozostaje przy życiu po dwóch latach od postawienia diagnozy. Agresywny przebieg choroby w połączeniu z faktem, że diagnozy często występują w późniejszym stadium choroby z powodu niespecyficznych objawów skutkuje potrzebą skutecznej metody wczesnego wykrywania lub badań przesiewowych pod kątem drobnokomórkowego raka płuca (Pietanza 2015).

Podczas gdy drobnokomórkowy rak płuca o ograniczonym stadium (LS-SCLC) jest leczony radykalnie w celu całkowitego wyleczenia pacjenta, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym (ES-SCLC) jest uznawany za nieuleczalnego, a leczenie ma charakter jedynie paliatywny (Bebb 2023). Osoby ze zdiagnozowanym drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym są często przerażone brakiem opcji leczenia, które, w przeciwieństwie do postępowania terapeutycznego w momencie rozpoznania NDRP, nie zmieniły się od dziesięcioleci (Schwendenwein 2021). Ugruntowanym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku ES-SCLC od wielu lat była chemioterapia oparta na pochodnych platyny, pozwalająca osiągnąć medianę przeżycia całkowitego wynoszącą od 9 do 10 miesięcy i medianę przeżycia wolnego od progresji wynoszącą od 5 do 6 miesięcy. Ten schemat leczenia wiąże się jednak z możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak toksyczność niehematologiczna (np. nudności, wymioty i toksyczność nerkowa) w przypadku cisplatyny i mielosupresja w przypadku karboplatyny (Dingemans 2021). Co więcej, zastosowanie chemioterapii jest związane z wykształceniem się chemiooporności, która nieuchronnie prowadzi do nawrotu choroby i rozwoju przerzutów do odległych narządów (Kalemkerian 2017).

W 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała serplulimabowi status leku sierocego w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (EMA/OD/0000099427), co wskazuje, że nie istnieje zadowalająca metoda zapobiegania lub leczenia drobnokomórkowego raka płuca o rozległym stadium zaawansowania i/lub że serplulimab będzie miał znaczące korzyści dla osób dotkniętych ES-SCLC. Co więcej, agresywny postęp choroby i ograniczone możliwości terapeutyczne, a także sytuacja kiedy pacjenci początkowo wrażliwi na chemioterapię, zaczynają być na nią oporni, są przyczyną tego, że jedynie 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie II linii a mniej niż 20% pacjentów - leczenie III linii (Aktas 2016). Brak skuteczności pierwszej linii leczenia zmniejsza drastycznie szanse na powodzenie całego procesu leczniczego, dlatego tak ważna wydaje się być optymalizacja pierwszej linii w celu zapewnienia możliwie jak skuteczniejszej opcji na początku całego procesu leczenia. Dopiero obiecujące wyniki badań nad skutecznością połączenia chemioterapii z nowoczesnymi lekami celowanymi - inhibitorami PD-L1, takimi jak atezolizumab i durwalumab - dały chorym realną nadzieję na poprawę sytuacji.

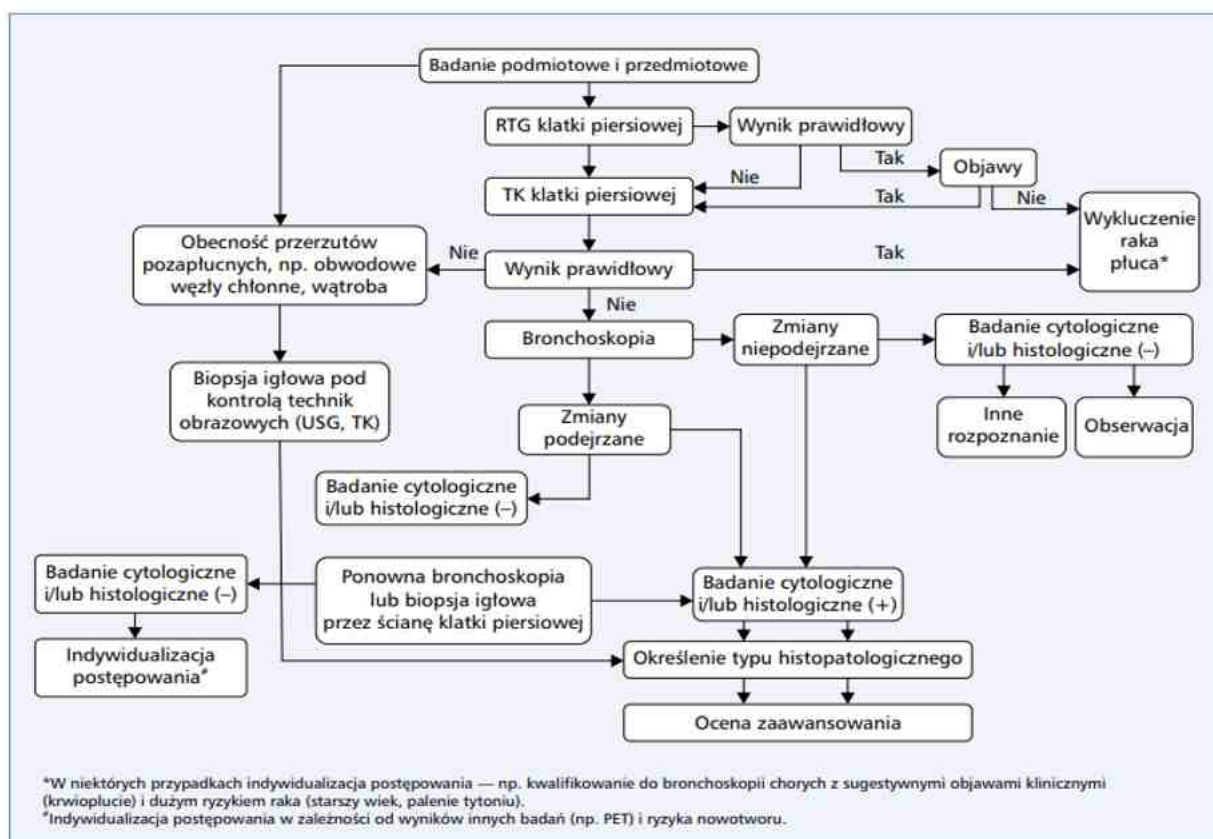
Podsumowując, z uwagi na opóźnienie w uzyskaniu diagnozy, agresywny przebieg choroby, szybki rozwój oporności na leczenie chemioterapią, skutki uboczne chemioterapii opartej na

związkach platyny i niskie wskaźniki 5-letniego przeżycia, pomimo dopuszczenia do obrotu i znanej skuteczności atezolizumabu i durwalumabu, wciąż istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna uzyskania dostępu do leczenia istotnie wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentów i lekarzy. Zoptymalizowanie pierwszej linii leczenia przez wprowadzenie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia, zwłaszcza wśród pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania, pozwoliłoby na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich - obecnie umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

## 2.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Procedura diagnostyczna obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania nowotworu płuca. Schemat postępowania diagnostycznego według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej przedstawiono poniżej.

Ryc. 5. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii klinicznej (PTOK 2022).



PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia.

Od kwietnia 2021 r. wytyczne ESMO dotyczące drobnokomórkowego raka płuc (Dingemans 2021) i kryteria WHO stanowią zalecany standard diagnostyczny przestrzegany przez większość krajów europejskich. Należy do nich:

- badanie fizykalne,
- badanie obrazowe (takie jak prześwietlenie klatki piersiowej, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny),
- bronchoskopia w celu zbadania wnętrza płuc,
- badanie histopatologiczne poprzedzone biopsją, które określi podtyp raka płuc,
- badanie molekularne w celu zidentyfikowania określonych mutacji genetycznych lub biomarkerów.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, w przypadku pojawienia się u pacjenta objawów charakterystycznych dla raka płuca, zaleca wykonanie badania podmiotowego i przedmiotowego, badania obrazowego, badania endoskopowego, badania laboratoryjnego, oceny patomorfologicznej i molekularnej, oceny zaawansowania zmian nowotworowych, oceny wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, oceny stanu sprawności (PTOK 2022). Dotychczas nie opracowano specyficznych wytycznych dotyczących diagnostyki drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym.

#### *Badanie podmiotowe*

Badania podmiotowe polegają na przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu, pozwalającego na identyfikację objawów, które pacjenci mogą ignorować oraz ocenę ekspozycji na czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi raka płuca. Rak płuca jest nowotworem o niespecyficznych objawach, które mogą występować późno, dlatego ważne jest, aby zwracać szczególną uwagę na przewlekły kaszel oraz nawracające stany zapalne układu oddechowego (PTOK 2022).

#### *Badanie przedmiotowe*

Dalsza diagnostyka rekomendowana jest u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia raka płuc, gdy ocena objawów podczas badania podmiotowego jest dość niejednoznaczna. Badania przedmiotowe powinny obejmować ocenę:

- objawów związanych ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela, takich jak asymetria drżenia piersiowego, zmiany w odgłosie opukowym lub szmery pęcherzykowe a także osłabienie szmeru pęcherzykowego i odgłosu opukowego oraz obecność zlokalizowanych świstów nad zajęтым oskrzelem i nieprawidłowo rozmieszczonych szmerów oskrzelowych,
- rozmiaru obwodowych węzłów chłonnych,
- objawów wskazujących na wysięk w jamie opłucnej i w worku osierdziowym oraz ewentualne naciekanie mięśnia sercowego, które może objawiać się powiększonym rozmiarem serca i wątroby, poszerzeniem żył szyjnych, zaburzeniem rytmu serca, osłabionymi tonami serca, refluksem wątrobowo-szyjnym i niską amplitudą ciśnienia tętniczego,

- objawów zespołu żyły głównej górnej, takich jak obrzęk twarzy, szyi i kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych oraz duszności,
- bolesności uciskowej w obrębie układu kostnego i klatki piersiowej,
- objawów paranowotworowych,
- objawów ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- zmian w masie ciała (PTOK 2022).

### Badanie obrazowe

Badania obrazowe są wykonywane w celu ustalenia lokalizacji guza, oceny stopnia zaawansowania regionalnego oraz wykrycia ewentualnych przerzutów. W ramach badań obrazowych wykonuje się rentgenografię klatki piersiowej (RTG), tomografię komputerową (TK), pozytonową tomografię emisyjną (PET lub PET-TK), rezonans magnetyczny (MR) oraz ultrasonografię (USG).

Tab. 17. Badania obrazowe wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (PTOK 2022, Jassem 2021).

| Typ                                             | Podtyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rentgenografia klatki piersiowej (RTG)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wykonywane w projekcji tylnobocznej i bocznej,</li> <li>• u większości pacjentów pozwala na wykrycie zmian chorobowych i ocenę ich zasięgu oraz umożliwia zaplanowanie dalszego postępowania diagnostycznego,</li> <li>• umożliwia wykrycie objawów takich jak guzy w mięszu płucnym, niedodma spowodowana zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych wewnętrznych lub śródpiersiowych, wysięk do jamy opłucnej, uniesienie przepony, zmiany wskazujące na naciekanie lub przerzuty w kościach.</li> </ul> |
| Tomografia komputerowa (TK)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawowe badanie w celu oceny zmian nowotworowych w całej klatce piersiowej, zarówno ognisk pierwotnych, jak i zmian przerzutowych do węzłów chłonnych,</li> <li>• tomografia powinna być przeprowadzona z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego także w górnej części jamy brzusznej z nadnerczami.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| Pozytonowa tomografia emisyjna (PET lub PET-TK) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonywana samodzielnie lub w połączeniu z tomografią komputerową,</li> <li>• badanie PET-TK jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu i powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii,</li> <li>• pozwala na wykrycie niewielkich przerzutów do śródpiersiowych węzłów chłonnych oraz określenie zasięgu guza w obrębie niedodm oraz ognisk poza klatką piersiową.</li> </ul>                                                   |
| Rezonans magnetyczny (MR)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie przydatne w ocenie lokalizacji guza w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca,</li> <li>• badanie mózgu przeprowadza się rutynowo u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca oraz u pacjentów z objawami wskazującymi na podejrzenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Ultrasonografia (USG)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomocne w celu oceny ściany klatki piersiowej w zakresie ewentualnych przerzutów do żeber, opłucnej oraz oceny ruchomości przepony.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Badanie endoskopowe

Badanie endoskopowe dróg oddechowych, nazywane również badaniem bronchofiberoskopowym, jest stosowane w celu pobrania materiału do badań cytologicznych i histologicznych

oraz oceny zaawansowania nowotworu. W trakcie tego badania zaleca się równoczesne przeprowadzenie biopsji kleszczkowej, która jest uzupełniana wymazem szczoteczkowym oraz pobraniem popłuczyn oskrzelowych (PTOK 2022).

**Tab. 18. Badania endoskopowe wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (PTOK 2022, Jassem 2021, Krawczyk 2015).**

| Typ                                               | Podtyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bronchofiberoskopia (endoscopia dróg oddechowych) | <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena makroskopowa miejscowego zaawansowania zmian wewnątrzoskrzelowych,</li> <li>umożliwia pobranie materiału cytologicznego i histologicznego oraz popłuczyn oskrzelowych.</li> </ul>                                                                                                                                              |
| Biopsja przez ścianę klatki piersiowej            | <ul style="list-style-type: none"> <li>nazywana aspiracyjną biopsją cienkoigłową,</li> <li>najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłową przeprowadzana przez ścianę klatki piersiowej i wykonywana pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej, w szczególności przy guzach umiejscowionych w obwodowych częściach płuc.</li> </ul>                        |
| Biopsja endoskopowa pod kontrolą ultrasonografii  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ultrasonograficzną bronchofiberoskopię śródoskrzelową (<i>ang. Endobronchial ultrasound, EBUS</i>) lub śródprzełykową (<i>ang. Endoscopic ultrasound, EUS</i>) w celu mikroskopowej weryfikacji stanu węzłów chłonnych przeprowadza się w przypadku stwierdzenia dodatniego lub wątpliwego wyniku podczas badania PET-TK.</li> </ul> |
| Badanie płynu z jamy opłucnej                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>płyn pobierany z jamy opłucnej wykorzystywany jest do badania cytologicznego,</li> <li>rzadziej do badań cytologicznych pobiera się płwociny, które mają największą wartość diagnostyczną w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach.</li> </ul>                                                                          |
| Mediastinoskopia                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>inaczej zwana wżernikowaniem śródpiersia,</li> <li>pozwała na zobrazowanie zawartości śródpiersia za pomocą mediastinoskopu i pobranie wycinków tkanek przez nacięcie szyi o rozmiarze od 3 do 5 cm.</li> </ul>                                                                                                                      |
| Wideotorakoskopia                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>polega na wprowadzeniu do jamy opłucnowej przez nacięcie w ścianie klatki piersiowej, urządzenia zaopatrzonego w kamerę wideo umożliwiające obejrzenie wnętrza klatki piersiowej.</li> </ul>                                                                                                                                         |
| Biopsja obwodowych węzłów chłonnych               | <ul style="list-style-type: none"> <li>przydatne przy ocenie węzłów z podejrzeniem przerzutu, głównie węzłów nadobojczykowych i w szczelinie mięśni pochyłych.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   |
| Torakotomia                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>polega na otwarciu klatki piersiowej w celu umożliwienia dostępu do narządów zlokalizowanych wewnątrz klatki piersiowej, takich jak płuca, serce, tchawica, przepona czy przełyk,</li> <li>wykonywana dopiero w ostateczności, po wykorzystaniu pozostałych metod diagnostycznych.</li> </ul>                                        |

### Badania laboratoryjne

Zaleca się przeprowadzenie badań morfologicznych krwi, w tym ocenę różnicowania leukocytów oraz oznaczenie wskaźników układu krzepnięcia. Rekomendowane jest także przeprowadzenie badania ogólnego moczu oraz badań biochemicznych oceniających wydolność wątroby i nerek, wśród których duże znaczenie diagnostyczne ma ocena stężenia glukozy, kreatyniny, mocznika, wapnia, sodu, potasu, bilirubiny w surowicy oraz ocena aktywności transaminaz, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej (PTOK 2022). Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i niski poziom sodu są czynnikami o złym rokowaniu w przypadku drobnokomórkowego raka płuca. W przypadku nieprawidłowej morfologii krwi lub objawów nacieku krwi i szpiku kostnego zaleca się aspirację szpiku kostnego i biopsję,

zwłaszcza u pacjentów bez znanych dodatkowych przerzutów, w celu potwierdzenia zaawansowania szpiku kostnego (Dingemans 2021).

### Ocena patomorfologiczna

Zakres procedur stosowanych w diagnostyce patomorfologicznej, zależy od typu histologicznego nowotworu i jego stopnia zaawansowania. Ocena patomorfologiczna ma na celu przede wszystkim określenie typu i podtypu histologicznego, rozprzestrzenienia raka, różnicowania zmian pierwotnych i wtórnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych oraz identyfikację istotnych zaburzeń genetycznych wpływających na wybór postępowania terapeutycznego (PTOK 2022). W ramach diagnostyki patomorfologicznej ocenie poddaje się wycinek pobrany podczas badania bronchofiberoskopijnego, wymazów lub popłuczyn z oskrzeli oraz materiału wyizolowanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku.

U chorych na raka płuca, którzy zostali poddani wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania nowotworu określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) dokładniej odzwierciedla rokowanie chorych niż stopień określony klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2019).

### Ocena zaawansowania zmian nowotworowych

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu płuca, zarówno niedrobnokomórkowego, jak i drobnokomórkowego, przeprowadzana jest zgodnie z klasyfikacją TNM, która uwzględnia trzy kluczowe aspekty związane ze stanem guza: cechę T (ang. *tumor*), odnoszącą się do stanu guza pierwotnego; cechę N (ang. *node*), dotyczącą stanów regionalnych węzłów chłonnych oraz cechę M (ang. *metastasis*), która ocenia obecność przerzutów odległych. Pod uwagę bierze się wielkość i lokalizację guza, jego relację z okolicznymi strukturami anatomicznymi oraz stan regionalnych węzłów chłonnych (PTOK 2022).

W poniższych tabelach przedstawiono klasyfikację oraz stopnie zaawansowania zmian nowotworowych oceniany na podstawie skali TNM, zgodnie z klasyfikacją zaawansowania zmian nowotworowych w płucach opracowaną przez *Union for International Cancer Control* (UICC) w 2017 roku.

Tab. 19. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021).

| Cecha                                | Objawy                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Guz pierwotny (ang. Tumor, T)</i> |                                                                                                                                                                                                                |
| TX                                   | Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo.                        |
| T0                                   | Nie ma cech guza pierwotnego.                                                                                                                                                                                  |
| Tis                                  | Rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> ).                                                                                                                                                                         |
| T1                                   | Guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez widocznych w bronchoskopie dowodów naciekania bardziej proksymalnie niż oskrzele płatowe (tj. nie w oskrzeli głównym) |

| Cecha                                          | Objawy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T1a(mi)</b>                                 | Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny: gruczolakorak ( $\leq 3$ cm w największym wymiarze) o przeważającym wzorze lipidowym i naciekanii $\leq 5$ mm w największym wymiarze                                                                                                                                                                                                              |
| <b>T1a</b>                                     | Guz o największym wymiarze $\leq 1$ cm. Powierzchniowy, rozprzestrzeniający się guz dowolnej wielkości, którego składnik inwazyjny jest ograniczony do ściany oskrzela i może rozprzestrzeniać się proksymalnie do głównego oskrzela, jest również klasyfikowany jako T1a, ale te guzy są rzadkie.                                                                                     |
| <b>T1b</b>                                     | Guz o największym wymiarze $>1$ cm ale $\leq 2$ cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>T1c</b>                                     | Guz o największym wymiarze $>2$ cm ale $\leq 3$ cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>T2</b>                                      | Guz o największym wymiarze $>3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub posiadający którąkolwiek z następujących cech: (1) obejmuje główne oskrzele, niezależnie od odległości do wnęki, ale bez zajęcia wnęki; (2) nacieka opłucną trzewną (PL1 lub PL2); (3) jest związany z atelektazą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które rozprzestrzenia się na obszar wnęki, obejmując część lub całe płuco. |
| <b>T2a</b>                                     | Guz o największym wymiarze $>3$ cm ale $\leq 4$ cm lub jeśli nie można określić ich rozmiaru.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>T2b</b>                                     | Guz o największym wymiarze $>4$ cm ale $\leq 5$ cm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>T3</b>                                      | Guz o największym wymiarze $>5$ cm, ale $\leq 7$ cm lub $\geq 1$ 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.                                                                                                  |
| <b>T4</b>                                      | Guz o największym wymiarze $>7$ cm lub $\geq 1$ z następujących cech: naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu, guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.                                                                                              |
| <b>Regionalne węzły chłonne (ang. Node, N)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>NX</b>                                      | Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>N0</b>                                      | Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>N1</b>                                      | Przerzuty w przyoskrzelowych węzłach chłonnych i/lub węzłowych i węzłów wewnątrz-płucnych po tej samej stronie, w tym zajęcie przez bezpośrednie rozprzestrzenianie.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>N2</b>                                      | Przerzuty w węzłach śródpiersiowych i/lub w węzłach pod ostrogą główną po stronie guza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>N3</b>                                      | Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia przeciwnego, węzłowego, pośrodkowego lub pochylego po drugiej stronie lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych.                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Przerzuty odległe (ang. Metastasis, M)</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>MX</b>                                      | Nie można ocenić obecności przerzutów odległych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>M0</b>                                      | Nie stwierdza się przerzutów odległych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>M1</b>                                      | Stwierdza się obecność przerzutów odległych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>M1a</b>                                     | Odrębne ognisko lub ogniska raka w przeciwnym płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia.                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>M1b</b>                                     | Pojedyncze przerzuty poza klatką piersiową w jednym narządzie (w tym zajęcie pojedynczego węzła nieregionalnego).                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>M1c</b>                                     | Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Tab. 20. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021) - wersja 8 klasyfikacji TNM.

| Stopień      | Charakterystyka |               |                     | Metody leczenia |
|--------------|-----------------|---------------|---------------------|-----------------|
|              | T (ang. Tumor)  | N (ang. Node) | M (ang. Metastasis) |                 |
| Rak uciążony | TX              | N0            | M0                  | -               |

| Stopień | Charakterystyka                    |                       |                             | Metody leczenia                                                                                                                                                                         |
|---------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | T (ang. <i>Tumor</i> )             | N (ang. <i>Node</i> ) | M (ang. <i>Metastasis</i> ) |                                                                                                                                                                                         |
| 0       | Tis                                | N0                    | M0                          | -                                                                                                                                                                                       |
| IA1     | T1a(mi), T1a                       | N0                    | M0                          | Leczenie operacyjne lub stereotaktyczna radioterapia                                                                                                                                    |
| IA2     | T1b                                | N0                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IA3     | T1c                                | N0                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IB      | T2a                                | N0                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IIA     | T2b                                | N0                    | M0                          | Leczenie operacyjne uzupełnione chemioterapią lub leczeniem celowanym                                                                                                                   |
| IIB     | T1a, T1b, T1c                      | N1                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
|         | T2a, T2b                           | N1                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
|         | T3                                 | N0                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IIIA    | T1a, T1b, T1c, T2a T2b<br>T3<br>T4 | N2                    | M0                          | Radioterapia lub radiochemioterapia uzupełniona immunoterapią, u wybranych chorych leczenie operacyjne poprzedzone lub uzupełnione chemioterapią, immunoterapią lub leczeniem celowanym |
|         |                                    | N2                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
|         |                                    | N1                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
|         |                                    | N0, N1                | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IIIB    | T3, T4<br>T1a, T1b, T1c, T2a T2b   | N2                    | M0                          | Radioterapia lub radiochemioterapia uzupełniona immunoterapią                                                                                                                           |
|         |                                    | N3                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
|         |                                    | N3                    | M0                          |                                                                                                                                                                                         |
| IIIC    | T3, T4                             | N3                    | M0                          | Radiochemioterapia lub chemioterapia uzupełniona immunoterapią                                                                                                                          |
| IVA     | Każde T                            | Każde N               | M1a, M1b                    | Chemioterapia, leczenie celowane, immunoterapia lub leczenie objawowe                                                                                                                   |
| IVB     | Każde T                            | Każde N               | M1c                         |                                                                                                                                                                                         |

Wytyczne NICE zalecają stosowanie 8. edycji systemu stadializacji zgodnie z TNM, które definiują ES-SCLC jako „ogólnie odpowiadający T1-4, N0-3, M1a/b”. W praktyce klinicznej, w przypadku drobnokomórkowego raka płuca, stosuje się system dwuetapowy (ang. *Veterans' Administration Lung Study Group*, VALSG), aby oddzielić drobnokomórkowego raka płuca o rozległym stadium (ES-SCLC) od raka o organicznym stadium (LS-SCLC) na podstawie rozprzestrzeniania się raka i stosowanego leczenia. Obecne stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazuje na preferencję stosowania klasyfikacji TNM (Krzakowski 2019).

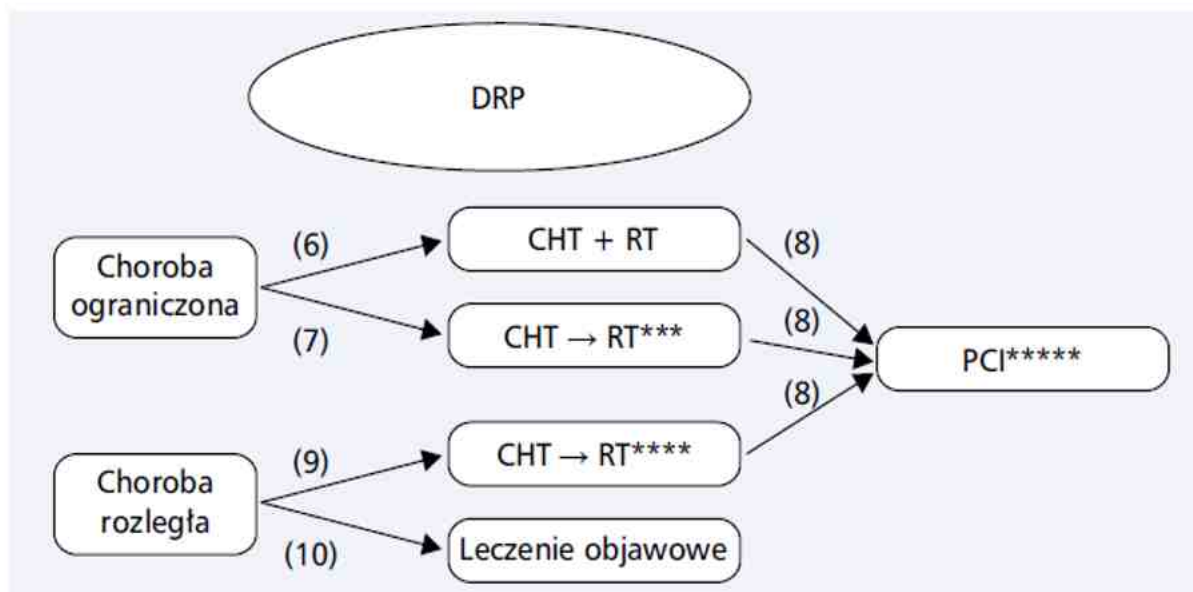
## 2.8 Aktualne postępowanie medyczne

Planowanie postępowania terapeutycznego jest dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem ekspertów z zakresu chirurgii klatki piersiowej, diagnostyki obrazowej, onkologii klinicznej oraz radioterapii onkologicznej. Wybór terapii zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania nowotworu, ale również od funkcjonowania narządów i ogólnego stanu zdrowia pacjenta (Szczeklik 2023). W ramach dostępnych metod leczenia wyróżniamy:

- **leczenie radykalne**, które ma na celu całkowite wyleczenie pacjenta i jest stosowane najczęściej we wczesnych stadiach choroby,
- **leczenie objawowe**, skoncentrowane głównie na zmniejszeniu ilości i intensywności objawów oraz poprawie jakości życia pacjentów,
- **leczenie paliatywne**, które ma na celu przedłużenie życia pacjentów, u których wyleczenie jest już niemożliwe (Szczeklik 2023).

Podczas gdy drobnokomórkowy rak płuca o ograniczonym stadium (LS-SCLC) jest leczony radykalnie w celu całkowitego wyleczenia pacjenta, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym (ES-SCLC) jest uważany za nieuleczalnego, a leczenie ma charakter jedynie paliatywny (Bebb 2023).

Ryc. 6. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).



DRP - drobnokomórkowy rak płuca; RT - radioterapia; CHT - chemioterapia; PCI - elektywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po radiochemioterapii lub chemioterapii (ang. *prophylactic cranial irradiation*); \*\*\* tylko w odniesieniu do chorych z odpowiedzią na chemioterapię; \*\*\*\* tylko w odniesieniu do wybranych chorych z odpowiedzią na chemioterapię; \*\*\*\*\* tylko u chorych bez progresji w trakcie chemioterapii/chemioterapii + radioterapii.

(6) - stan sprawności na poziomie 0-1, ubytek masy ciała <10% wartości należnej, możliwość objęcia zmiany polem napromieniania; (7) - stan sprawności na poziomie 2-3, ubytek masy ciała >10% wartości należnej, niemożliwe objęcie zmiany polem napromieniania; (8) - u chorych z odpowiedzią po chemioterapii lub radiochemioterapii; (9) - stan sprawności na poziomie 0-2 i nieobecność przeciwwskazań nieonkologicznych; (10) - stan sprawności na poziomie 3-4 i obecność przeciwwskazań nieonkologicznych.

Powyżej przedstawiono schemat terapeutyczny drobnokomórkowego raka płuca, w podziale na stadium choroby ograniczonej i rozległej. Zgodnie ze schematem:

- **do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym** (stopień I-III) zaleca się skojarzenie chemoterapii i radioterapii pierwotnego ogniska nowotworu w klatce piersiowej oraz regionalnych węzłów chłonnych u pacjentów wykazujących stan sprawności wg ECOG na poziomie 0-1, którzy mają ubytek masy ciała <10% wartości należnej i możliwe jest u nich objęcie zmiany nowotworowej polem napromieniania. U pacjentów, którzy wykazują stan sprawności wg ECOG na poziomie 2-3, mają ubytek masy ciała >10% wartości należnej a objęcie zmiany nowotworowej polem napromieniania jest niemożliwe ze względu na jej zbyt duży rozmiar, zaleca się chemioterapię a następnie radioterapię, pod warunkiem, że chorzy odpowiadają na chemioterapię;
- **do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym** (stopień IV) ze stanem sprawności na poziomie 0-2 i z nieobecnością przeciwwskazań nieonkologicznych wytyczne rekomendują stosowanie chemioterapii a następnie radioterapii, jeśli pacjenci odpowiadają na chemioterapię. Z kolei u pacjentów ze stanem sprawności na poziomie 3-4 i z obecnością przeciwwskazań nieonkologicznych zaleca się jedynie leczenie objawowe. U pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii, z odpowiedzią na leczenie i bez progresji choroby zaleca się elektywne napromienianie mózgowia.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zasady leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku.

#### Leczenie drobnokomórkowego raka płuca - leczenie pierwotne

- Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w drobnokomórkowym raku płuca stosuje się bardzo rzadko. Resekcję można rozważać jedynie u pacjentów w stopniu T1N0M0 i u niektórych pacjentów w stopniu T2N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych). Resekcję chirurgiczną powinna poprzedzać pełna ocena zaawansowania nowotworu, łącznie z badaniem PET-TK lub mediastinoskopią. W przypadku śródoperacyjnego rozpoznania drobnokomórkowego raka płuca i możliwości przeprowadzenia radykalnej operacji należy wykonać lobektomię z radykalną limfadenektomią. Leczenie chirurgiczne powinno być zawsze uzupełniane pełną chemioterapią trwającą od 4 do 6 cykli, a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy dodatkowo rozważyć radioterapię. We wszystkich przypadkach stosuje się elektywną radioterapię mózgowia (PTOK 2022). Leczenie chirurgiczne (resekcja zmian przetrwałych po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na chemioterapię) stosuje się także u wybranych chorych z postacią mieszaną (drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca) (Schneider 2011).

- Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca, niezależnie od stadium zaawansowania. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat nazywany „PE”) w różnych modyfikacjach i dawkach (np. ci-

splatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu lub 30 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu, cykle co 21 dni). Ograniczeniem dla stosowania schematu cisplatyny z etopozydem jest współistnienie zaburzeń czynności nerek, ale wówczas możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatiną (w dawce obliczonej według wzoru Calverta) (Rossi 2012).

Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym w leczeniu pierwszej linii jest skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat „CAV” lub „CAE”: cyklofosfamid w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, doksorubicyna w dawce 45 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winkrystyna w dawce 2 mg w 1. dniu lub etopozyd w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu, cykle co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u pacjentów z istotnymi zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z radioterapią klatki piersiowej. Wartość chemioterapii z użyciem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z irynotekanem w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania nie została potwierdzona w populacji europejskiej (PTOK 2022).

Standardowe leczenie obejmuje podanie 4-6 cykli chemioterapii. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek oraz wydłużania przerw pomiędzy pojedynczymi cyklami. Nie zaleca się i nie jest uzasadnione klinicznie naprzemienne stosowanie różnych schematów chemioterapii, leczenia podtrzymującego oraz intensyfikowania dawkowania (PTOK 2022).

- Chemioimmunoterapia

Standardem leczenia DRP w pierwszej linii od 1985 roku w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (Demedts 2010). Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała w leczeniu DRP innowacyjne terapie immuno-onkologiczne oparte na atezolizumabie i durwalumabie, które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia w pierwszej linii u pacjentów z rozpoznaniem DRP w rozległym stadium jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021).

W badaniu III fazy - IMpower-133 porównano schemat zawierający atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą karboplatinę i etopozyd z samą chemioterapią zawierającą karboplatinę i etopozyd w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania. Atezolizumab stosowano w skojarzeniu z chemioterapią oraz podczas leczenia podtrzymującego. Czas przeżycia całkowitego był o 2 miesiące dłuższy w grupie otrzymującej atezolizumab (mediana odpowiednio 12,3 i 10,3 miesiąca z istotną statycznie różnicą między grupami), a częstość poważnych działań niepożądanych w obu ramionach badania była podobna. Nie stwierdzono zależności między uzyskanymi wynikami a ekspresją PD-L1 (Mansfield 2018).

Podobną korzyść pod względem czasu przeżycia całkowitego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania (rozległym stadium zaawansowania) wykazano w badaniu III fazy - CASPIAN, gdzie oceniano dodanie durwalumabu do chemioterapii opartej na cisplatynie lub karboplatinie i etopozydzie. Leczenie skojarzone durwalumabu z chemio-

terapią pozwoliło uzyskać istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana odpowiednio 12,9 i 10,5 miesiąca). Tolerancja leczenia była podobna w obu grupach chorych (Goldman 2021).

- Radiochemioterapia

U pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się zastosowanie równoczesnej chemioterapii (zwykle w postaci kombinacji cisplatyny i etopozydu) oraz radioterapii klatki piersiowej. Połączenie chemioterapii i radioterapii, w porównaniu do ich sekwencyjnego stosowania, zwiększa szanse na wyleczenie lub długotrwałą remisję oraz poprawia przeżywalność, jednak wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia ostrych reakcji popromiennych (Fried 2004). Jeśli nie ma możliwości rozpoczęcia radioterapii jednocześnie z chemioterapią, należy rozpocząć ją najpóźniej równocześnie z drugim cyklem chemioterapii, przy czym intensywność leczenia nie powinna zostać zmniejszona. Skomplikowane leczenie skojarzone jest wskazane jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez dodatkowych czynników ryzyka powikłań. Radiochemioterapia jest niewskazana u chorych z limfangozą płucną oraz obecnością płynu w jamie opłucnej (PTOK 2022).

Obszar napromieniany obejmuje pierwotną zmianę nowotworową, zajęte przerzutami węzły chłonne oraz obszar sąsiednich, niezmiennych węzłów chłonnych. Aktualnie rekomenduje się stosowanie radioterapii konwencjonalnej w dawce 60-66 Gy, podawanej w 30-33 frakcjach lub radioterapii hiperfrakcjonowanej (45 Gy w dwóch frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie, przy minimalnym odstępie 6 godzin między frakcjami) (PTOK 2022).

U pacjentów w stopniach I-III (ograniczone stadium zaawansowania) i w IV (rozległe stadium zaawansowania), u których uzyskano odpowiedź w wyniku zastosowania radiochemioterapii lub chemioterapii, zastosowanie elektywnej radioterapii mózgowia zmniejsza ryzyko przerzutów do mózgu i wydłuża czas przeżycia całkowitego (Slotman 2007).

#### Drobnokomórkowy rak płuca - leczenie chorych z nawrotem

Chociaż choroba początkowo jest wrażliwa na chemioterapię i radioterapię (około 46-75% pacjentów odpowiada na leczenie), szybko rozwija się oporność, wykazując szybką progresję i brak wrażliwości na dalsze leczenie farmakologiczne (Dingemans 2021). Dzieje się tak z powodu równoczesnych mechanizmów oporności tworzonych przez rozległe guzy obciążone mutacją w drobnokomórkowym raku płuca i współistniejących subpopulacji komórek w obrębie guza z heterogeniczną ekspresją genów (Schwendenwein 2021). Ta heterogeniczność obejmuje zarówno wysoce wrażliwe na chemioterapię, jak i odporne na chemioterapię klonety, które często pojawiają się po chemioterapii pierwszego rzutu i prowadzą do szybkiej repopulacji guza (Alvarado-Luna 2016).

Leczenie chorych z nawrotem po zastosowaniu chemioterapii lub chemioradioterapii zależy od skuteczności postępowania w pierwszej linii oraz stanu sprawności pacjenta. U chorych z nawrotem po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii i wykazania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu terapeutycznego. U pacjentów niewykazujących odpowiedzi na pierwszorzędkowe leczenie z wykorzystaniem schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub z remisją choroby trwającą krócej niż 3 miesiące, szansa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w drugiej linii (np. schemat „CAE” lub „CAV”) jest niewielka. W

przypadku dobrego stanu sprawności pacjenta można zastosować topotekan w monoterapii (dożylnie w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> w od 1. do 5. dnia, co 21 dni). Liczba cykli chemioterapii zastosowanej w drugiej linii leczenia zależy od tolerancji leczenia i uzyskanych obiektywnych korzyści.

U pacjentów z nawrotem wyłącznie w klatce piersiowej, którzy nie byli wcześniej poddani napromienianiu, należy rozważyć możliwości włączenia radioterapii paliatywnej (5 × 20 Gy lub 1 × 8 Gy) a w przypadku progresji wyłącznie w mózgu, wybór metody postępowania terapeutycznego jest uzależniony od stanu chorego, wcześniej zastosowanego leczenia oraz stopnia nasilenia objawów neurologicznych.

### Profilaktyka

Skuteczne zapobieganie rakowi płuca opiera się zarówno na prewencji pierwotnej, ukierunkowanej na eliminowanie czynników ryzyka, jak i na prewencji wtórnej, której celem jest wczesne wykrywanie nowotworu u osób jeszcze nie wykazujących objawów klinicznych (Krawczyk 2015). Ponieważ głównym zagrożeniem dla rozwoju tego nowotworu pozostaje palenie tytoniu oraz bierna ekspozycja na dym papierosowy, kluczową rolę odgrywają działania antynikotynowe (Modlińska 2016). Najważniejszym zadaniem profilaktyki powinna być redukcja zarówno czynnego palenia, jak i narażenia na dym w otoczeniu. W latach 70. i 80. XX wieku Polska należała do krajów o wyjątkowo wysokim odsetku osób palących, co przełożyło się na znaczącą liczbę zgonów z powodu raka płuca, zwłaszcza wśród mężczyzn (Modlińska 2016). Wdrożenie szeroko zakrojonych strategii ograniczających palenie, zgodnych z zaleceniami WHO, przyczyniło się do spadku liczby palaczy i zmniejszenia zachorowalności oraz śmiertelności z powodu raka płuca, co miało pozytywny wpływ na stan zdrowia publicznego (Jassem 2014). Niezbędnym elementem tych działań jest również zapewnienie wsparcia dla osób rzucających palenie oraz prowadzenie kampanii edukacyjnych i profilaktycznych, zwłaszcza wśród młodzieży (PTOK 2022).

Od 2016 roku w Stanach Zjednoczonych realizowane są programy badań przesiewowych finansowane z myślą o osobach znajdujących się w grupie najwyższego ryzyka zachorowania na raka płuca. W latach 2017 i 2018 opracowano zalecenia dotyczące wdrażania takich programów również w Europie i Polsce, jednak w wielu państwach europejskich ich implementacja wciąż pozostaje na etapie przygotowań (Jonas 2021). W Chorwacji uruchomiono ogólnokrajowy program przesiewowy, natomiast w Polsce, na Węgrzech i w Wielkiej Brytanii działania diagnostyczne w zakresie wczesnego wykrywania raka płuca rozpoczęto dopiero w 2020 roku. Programy przesiewowe powinny stanowić element kompleksowej strategii profilaktycznej, uwzględniającej również ocenę rozedmy płuc oraz ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak zwapnienie tętnic wieńcowych (Rzyman 2018).

Zalecenia Komisji Europejskiej wskazują, że zmniejszenie ryzyka rozwoju raka płuca w odpowiedzi na ekspozycję na tytoń, zarówno aktywną, jak i bierną, można osiągnąć poprzez:

- wprowadzenie regulacji prawnych dotyczących wyrobów tytoniowych, szczególnie w zakresie opakowań, etykiet oraz składników,
- realizowanie odpowiedniej polityki podatkowej oraz zwalczanie nielegalnego obrotu tytoniem,
- zakaz reklamy produktów tytoniowych,

- wyznaczanie przestrzeni wolnych od dymu tytoniowego (PTOK 2022).

W Polsce w latach 2018-2023 realizowano Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP), który integrował działania prewencji pierwotnej i wtórnej, mające na celu podniesienie świadomości społecznej oraz edukację personelu medycznego na temat raka płuca. Program przesiewowy był zgodny zarówno z finansowaniem zapewnianym przez Narodowy Fundusz Zdrowia, jak i z wytycznymi Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN) obowiązującymi na lata 2016-2024. Skierowany był do osób w wieku 55-74 lata, bez objawów choroby, które paliły papierosy przez co najmniej 20 paczkolet. Dodatkowo, uwzględniono także osoby w wieku 50-74 lata o tym samym poziomie ekspozycji na tytoń, jeśli występowały u nich dodatkowe czynniki ryzyka (PKMP 2021).

## 2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania przeprowadzono w dniu 24.04.2025 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych. Spośród wszystkich zidentyfikowanych wytycznych uwagę skupiono na dokumentach z ostatnich 10 lat, tj. opublikowanych od 2015 roku.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów w rozległym stadium zaawansowania (IV stopień).

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku,
- stanowisko ekspertów z 2021 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2025 roku,
- *National Cancer Institute (NCI)* z 2025 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2024 roku (będące aktualizacją wytycznych z 2011 i 2019 roku) oraz z 2025 roku dla durwalumab w leczeniu skojarzonym i z 2020 dla atezolizumabu w leczeniu skojarzonym,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2023 roku,
- *Cancer Council Australia (CCA)* z 2022 roku,
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* z 2021 roku,
- *National Health Commission of the People's Republic of China (NHCPRC)* z 2018 roku,
- *Cancer Care Ontario's Program i Lung Cancer Disease Site Group (CCOP-LCDSG)* z 2018 roku.

Tab. 21. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.

| Organizacja, rok (kraj/region)                      | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Polskie</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PTOK 2022 (Polska)</b>                           | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca - leczenie pierwotne oraz leczenie chorych z nawrotem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub – w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii – kolejno chemioterapię i radioterapię (I, A).</li> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A).</li> <li>• Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1-2 N0 (III, A).</li> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (dawka 25 Gy w 10 frakcjach, rozpoczęcie leczenia w ciągu 2-5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) (I, A).</li> <li>• U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania należy zastosować chemioterapię lub chemioimmunoterapię z udziałem atezolizumabu (I, A), a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (I, A) oraz – u wybranych chorych – napromienianie klatki piersiowej (I, B).</li> <li>• Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B).</li> <li>• Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas leczenia pierwotnego (możliwości: chemioterapia drugiej linii, radioterapia paliatywna lub opieka objawowa) (II, A).</li> </ul> |
| <b>Krawczyk 2021 (stanowisko ekspertów, Polska)</b> | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Chemioterapia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pierwsza linia: U chorych na DRP w rozległym stadium stosuje się w I linii chemioterapię, a leczenie ma założenie paliatywne. Zaleca się stosowanie 4-6 cykli leczenia z udziałem cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu. Czas leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi obiektywnej ocenianej według kryteriów RECIST. Istnieją rzadko stosowane schematy w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny i etopozydu (np. schemat z udziałem pochodnych platyny oraz irynotekanu). Alternatywnym schematem jest chemioterapia trójlekowa z udziałem cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (CAV lub CAE), aczkolwiek skuteczność jest nieco mniejsza. W trakcie chemioterapii nie ma wskazań do intensyfikacji dawek oraz przedłużania leczenia powyżej 6 cykli.</li> <li>○ Druga linia: U chorych na DRP w rozległym stadium z progresją choroby w trakcie chemioterapii I linii lub z wczesnym nawrotem (przed upływem 6 tygodni) nie ma przesłanek do stosowania chemioterapii II linii. U większości chorych należy wówczas zastosować wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające. U chorych z krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie (progresja w czasie 3-6 miesięcy) w II linii leczenia należy rozważyć zastosowanie topoteknu w monoterapii. Coraz rzadziej u takich chorych wykorzystuje się schematy CAV lub CAE. Chorzy z odpowiedzią</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                   |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>na chemioterapię I linii trwającą ponad 6 miesięcy mogą odnieść korzyść z ponownego zastosowania schematu wykorzystywanego w I linii leczenia (reindukacja).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Chemioimmunoterapia</u></li> </ul> <p>Od kilkudziesięciu lat jedyną metodą leczenia chorych na DRP w rozległym stadium była chemioterapia. Nową metodą o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych jest skojarzenie immunoterapii i chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemioterapia w połączeniu z atezolizumabem - badanie IMPower133 (atezolizumab + karboplatyna + etopozyd w I linii leczenia w postaci rozległej),</li> <li>○ Chemioterapia w połączeniu z durwalumabem - badanie CASPIAN (durwalumab + cisplatyna/karboplatyna + etopozyd w I linii leczenia w postaci rozległej).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Międzynarodowe</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NCCN 2025                         | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <p><u>Terapia systemowa w przypadku rozległego stadium zaawansowania:</u></p> <p>W trakcie terapii systemowej, ocena odpowiedzi za pomocą tomografii komputerowej C/A/P z kontrastem jest zalecana po każdym 2-3 cyklach i po zakończeniu terapii. U pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, otrzymujących terapię systemową przed radioterapią mózgu, zaleca się powtórzenie badania rezonansu magnetycznego mózgu (preferowane) lub tomografii komputerowej z kontrastem po każdym 2 cyklach i po zakończeniu terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się cztery cykle chemioterapii, ale niektórzy pacjenci mogą otrzymać do 6 cykli w zależności od odpowiedzi i tolerancji po 4 cyklach.</li> <li>• <u>Preferowane schematy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna w dawce 5 AUC w 1. dniu + etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu cyklu + atezolizumab w dawce 1200 mg w 1. dniu co 21 dni x 4 cykle a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem w dawce 1200 mg w 1. dniu co 21 dni (kategoria 1 dla wszystkich),</li> <li>○ karboplatyna w dawce 5 AUC w 1. dniu + etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu cyklu + atezolizumab w dawce 1200 mg w 1. dniu co 21 dni x 4 cykle a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem w dawce 1680 mg w 1. dniu co 28 dni,</li> <li>○ karboplatyna w dawce 5-6 AUC w 1. dniu + etopozyd w dawce 80-100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu + durwalumab w dawce 1500 mg w 1. dniu co 21 dni x 4 cykle a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem w dawce 1500 mg w 1. dniu co 28 dni (kategoria 1 dla wszystkich),</li> <li>○ cisplatyna w dawce 75-80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu + etopozyd w dawce 80-100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu + durwalumab w dawce 1500 mg w 1. dniu co 21 dni x 4 cykle a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem w dawce 1500 mg w 1. dniu co 28 dni (kategoria 1 for wszystkich).</li> </ul> </li> <li>• <u>Inne schematy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna w dawce 5-6 AUC w 1. dniu + etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu,</li> <li>○ cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu + etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu,</li> <li>○ cisplatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu + etopozyd w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu,</li> <li>○ cisplatyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu + etopozyd w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 3. dniu,</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach:</li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna w dawce 5 AUC w 1. dniu + irynotekan w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu,</li> <li>○ cisplatyna w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu + irynotekan w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu,</li> <li>○ cisplatyna w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu + irynotekan w dawce 65 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu.</li> </ul> <p><b>Dalsza terapia systemowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wsparcie czynnikami wzrostu u pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG równym 2.</li> <li>• Ocena odpowiedzi za pomocą C/A/P TK z kontrastem jest zalecana po każdym 2-3 cyklach terapii systemowej. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bez chemioterapii przez &gt;6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nabór do badań klinicznych,</li> <li>- ponowne leczenie za pomocą podwójnego leczenia na bazie platyny,</li> </ul> </li> <li>▪ Inne schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- lurbinectedin,</li> <li>- topotekn doustny lub dożylny,</li> <li>- irynotekan,</li> <li>- tarlatamab-dllej,</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ Bez chemioterapii przez ≤6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preferowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nabór do badań klinicznych,</li> <li>- lurbinectedin,</li> <li>- topotekn doustny (PO) lub dożylny (IV),</li> <li>- irinotekan,</li> <li>- tarlatamab-dllej,</li> <li>- ponowne leczenie dubletem na bazie platyny można rozważyć w przypadku interwałów bez chemioterapii przez 3-6 miesięcy,</li> </ul> </li> <li>▪ Inne zalecane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niwolumab lub pembrolizumab (jeśli nie leczono wcześniej immunochemioterapią),</li> <li>- paklitaksel,</li> <li>- temozolomid,</li> <li>- cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna,</li> <li>- docetaksel,</li> <li>- gemcytabiną,</li> <li>- doustny etopozyd.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
| NCI 2025                          | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <p>Wykazano, że chemioterapia i radioterapia poprawiają przeżywalność pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>w rozległym stadium DRP:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ modulacja immunologicznego punktu kontrolnego i chemioterapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ atezolizumab,</li> <li>▪ durwalumab,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie standardowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• etopozyd + cisplatyna,</li> <li>• etopozyd + karboplatyna,</li> </ul> </li> <li>▪ inne schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatyna + irynotekan,</li> <li>• ifosfamid + cisplatyna + etopozyd,</li> <li>• cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd,</li> <li>• cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd + winkrystyna,</li> <li>• cyklofosfamid + etopozyd + winkrystyna,</li> <li>• cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna,</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ radioterapia: pacjenci leczeni chemioterapią, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, mogą otrzymać radioterapię klatki piersiowej,</li> <li>○ profilaktyczne napromieniowanie czaszki,</li> <li>○ badania kliniczne oceniające nowe schematy leczenia lub alternatywne dawki i schematy leków,</li> <li>• <u>nawrót choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia,</li> <li>○ immunoterapia,</li> <li>○ terapia paliatywna,</li> <li>○ badania kliniczne fazy I i II oceniające nowe leki.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| NICE 2025/2024/2020               | <p><b>Wytyczne dotyczące oceny i leczenia drobnokomórkowego raka płuca. Wytyczne z 2024 roku stanowią aktualizację wytycznych z 2011 i 2019 roku</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla osób z drobnokomórkowym rakiem płuca należy zorganizować ocenę przez onkologa klatki piersiowej w ciągu 1 tygodnia od podjęcia decyzji o zaleceniu leczenia. [2011]</li> <li>• <u>Leczenie pierwszego rzutu:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Należy rozważyć operację u osób z wczesnym stadium drobnokomórkowego raka płuca (T1-2a, N0, M0). [2011]</li> <li>○ Należy zaproponować <b>chemioterapię skojarzoną opartą na platynie osobom z rozległym stadium</b> drobnokomórkowego raka płuca (zasadniczo odpowiadającą T1-4, N0-3, M1a/b - w tym przerzutom do mózgu), jeśli są wystarczająco sprawni. [2011]</li> <li>○ Należy ocenić stan pacjenta przed każdym cyklem chemioterapii w kierunku drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległej choroby (zasadniczo odpowiadającej T1-4, N0-3, M1a/b) i zaproponować maksymalnie 6 cykli, w zależności od odpowiedzi i toksyczności. [2011]</li> <li>○ Należy rozważyć radioterapię klatki piersiowej z profilaktycznym napromienianiem czaszki u osób z rozległym stadium zaawansowania, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź na chemioterapię w obrębie klatki piersiowej i w odległych miejscach. [2019]</li> <li>○ Należy rozważyć profilaktyczne napromienianie czaszki u osób z rozległym stadium zaawansowania i stanem sprawności wg ECOG na poziomie od 0 do 2, jeśli ich choroba zareagowała na leczenie pierwszego rzutu. [2019]</li> </ul> </li> <li>• <u>Leczenie podtrzymujące:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie podtrzymujące należy stosować wyłącznie w ramach badania klinicznego. [2011]</li> </ul> </li> <li>• <u>Leczenie drugiego rzutu u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu pierwszego rzutu:</u></li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oferta dla osób z drobnokomórkowym rakiem płuca, u których nastąpił nawrót choroby po ocenie leczenia pierwszego rzutu przez onkologa klatki piersiowej. [2011]</li> <li>○ Należy poinformować osoby, u których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszego rzutu, że istnieją bardzo ograniczone dowody na to, że chemioterapia drugiego rzutu będzie korzystna. [2011]</li> <li>○ Pacjentom z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca, u których chemioterapia jest odpowiednia, leczenie schematem zawierającym antracykliny lub dalsze leczenie schematem opartym na platynie do maksymalnie 6 cykli. [2011]</li> <li>○ Należy zaproponować radioterapię w celu złagodzenia objawów miejscowych osobom, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszego rzutu. [2011]</li> </ul> <p><b>Wytyczne dotyczące durwalumabu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w nieleczonym drobnokomórkowym raku płuca w rozległym stadium (2025 rok):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durwalumab z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest zalecany jako opcja w nieleczonym rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca u dorosłych, tylko jeśli: pacjenci mają status sprawności (ECOG) równy 0 lub 1, oraz jeśli spółka dostarcza durwalumab zgodnie z umową handlową.</li> <li>• Korzystając ze stanu sprawności ECOG, pracownicy ochrony zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się, a także trudności w komunikowaniu się, które mogą mieć wpływ na stan sprawności ECOG i dokonać niezbędnych korekt.</li> </ul> <p><b>Wytyczne dotyczące atezolizumabu z etopozydem i karboplatiną w nieleczonym drobnokomórkowym raku płuca w rozległym stadium (2020 rok):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab z karboplatiną i etopozydem jest zalecany jako opcja w nieleczonym drobnokomórkowym raku płuca w niepełnym stadium u dorosłych, tylko jeśli: pacjenci mają status sprawności (ECOG) równy 0 lub 1, oraz jeśli spółka dostarcza atezolizumab zgodnie z umową handlową.</li> <li>• Korzystając ze stanu sprawności ECOG, pracownicy ochrony zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne, trudności w uczeniu się, a także trudności w komunikowaniu się, które mogą mieć wpływ na stan sprawności ECOG, i dokonać wszelkich zmian, które uznają za stosowne.</li> </ul> |
| ASCO 2023                         | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <p><u>Terapia systemowa rozległego stadium zaawansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SCLC) należy zaoferować <b>leczenie ogólnoustrojowe pierwszego rzutu z zastosowaniem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z etopozydem oraz immunoterapią (atezolizumab lub durwalumab), a następnie immunoterapię podtrzymującą, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii</b> (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: Silna).</li> <li>• U pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca z odstępem wolnym od chemioterapii wynoszącym &lt;90 dni może być zaproponowana chemioterapia jednolekowa. Preferowanymi lekami są topotekan lub lurbinektyna (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość danych: umiarkowana; Siła rekomendacji: Silna).</li> <li>• U pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca z odstępem między chemioterapią wynoszącym co najmniej 90 dni można zaproponować ponowne leczenie schematem opartym na platynie lub chemioterapią jednole-</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>kową (preferowanymi lekami są topotekan lub lurbinektyna) (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość danych: umiarkowana; Siła rekomendacji: Silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca, u których doszło do progresji podczas immunoterapii podtrzymującej, nie ma dowodów na poparcie kontynuacji immunoterapii (typ: nieformalny konsensus, stosunek korzyści do szkód nie podlega ocenie; Jakość dowodów: Nie dotyczy; Siła rekomendacji: Silny).</li> <li>• U pacjenta, który wcześniej nie korzystał z immunoterapii, sama immunoterapia drugiego rzutu nie jest zalecana poza warunkami badania klinicznego. Zachęca się do udziału w badaniach klinicznych w celu lepszej identyfikacji biomarkerów predykcyjnych (typ: oparte na dowodach, brak korzyści netto; Jakość danych: umiarkowana; Siła rekomendacji: Silna).</li> <li>• Starszym pacjentom z ES-SCLC i stanem sprawności na poziomie 0-1 wg ECOG z powodu drobnokomórkowego raka płuca można zaproponować standardowe leczenie karboplatiną i etopozydem oraz immunoterapię (atezolizumab lub durwalumab), a następnie immunoterapię podtrzymującą (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość danych: umiarkowana; Siła rekomendacji: Silna).</li> <li>• Pacjentom z ES-SCLC i stanem sprawności na poziomie 2 wg ECOG z powodu drobnokomórkowego raka płuca można proponować karboplatinę i etopozyd w połączeniu z immunoterapią (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: Słaba).</li> <li>• Pacjentom z ES-SCLC i stanem sprawności na poziomie 3-4 wg ECOG z powodu drobnokomórkowego raka płuca można zaproponować chemioterapię (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: Słaba).</li> <li>• Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>EGFR</i>, która przekształciła się w drobnokomórkowego raka płuca, powinni być leczeni za pomocą cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z etopozydem (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają nad szkodami; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: Słaba). Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania immunoterapii w tym przypadku.</li> <li>• Inhibitor <i>EGFR</i> może być kontynuowany z chemioterapią u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją <i>EGFR</i>, która przekształciła się w drobnokomórkowy rak płuca (typ: nieformalny konsensus, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: Słaba).</li> <li>• Nie ma dowodów na poparcie stosowania profilowania molekularnego i analizy biomarkerów w celu ukierunkowania standardowego leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca <i>de novo</i> (typ: oparty na dowodach, stosunek korzyści do szkód nie podlega ocenie; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: Słaba).</li> <li>• Trilacyklil lub czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) może być oferowany jako środek wspomagający szpik u pacjentów z nieleczonym lub wcześniej leczonym ES-SCLC, którzy są poddawani leczeniu chemioterapią lub chemioimmunoterapią (typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość danych: umiarkowana; Siła rekomendacji: Słaba).</li> </ul> |
| CCA 2022                          | <p>Wytyczne dotyczące oceny i leczenia drobnokomórkowego raka płuca. Wytyczne z 2022 roku stanowią aktualizację wytycznych z 2015 roku i 2017 roku</p> <p><u>Leczenie rozległego stadium zaawansowania:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat leczenia platyną w skojarzeniu z etopozydem jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuc (B).</li> <li>• Irynotekan-platyna może być alternatywą u wybranych pacjentów (B).</li> <li>• Topotekan lub CAV są zalecane jako leczenie drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem, reagujących na chemioterapię (tj. nawrót choroby &gt; 3 miesiące po leczeniu pierwszej linii) (A).</li> <li>• W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem drobnokomórkowym płuc, u których uzyskano odpowiedź na leczenie początkowe, rozsądnym rozwiązaniem jest zastosowanie schematów profilaktycznego napromieniowania czaszki w dawkach od 20 Gy w 5 frakcjach do 30 Gy w 10 frakcjach (B).</li> <li>• Należy zdecydowanie rozważyć zastosowanie umiarkowanej dawki konsolidującej radioterapii klatki piersiowej (30 Gy w 10 frakcjach) u pacjentów reagujących na chemioterapię, zwłaszcza tych z resztkową chorobą w klatce piersiowej (B).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ESMO 2021                         | <p><b>Wytyczne dotyczące drobnokomórkowego raka płuca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zabieg chirurgiczny może być rozważany u pacjentów w stadium klinicznym I i II (cT1-2N0) w kontekście koncepcji leczenia multimodalnego i po decyzji wielodyscyplinarnej komisji [III, B]. Celem leczenia chirurgicznego jest uzyskanie resekcji R0 [III, A].</li> <li>• Rozważając leczenie operacyjne, wymagany jest patologiczny stopień zaawansowania śródpiersia [IV, A].</li> <li>• Podczas operacji należy przeprowadzić systematyczne rozwarstwienie węzłów chłonnych [IV, A].</li> <li>• Chemioterapię adjuwantową należy podawać po chirurgicznej resekcji drobnokomórkowego raka płuca [IV, A].</li> <li>• U pacjentów z resekcją R1-R2 lub dodatkimi węzłami chłonnymi śródpiersia (N2) chemioterapia adjuwantowa powinna być połączona z radioterapią, najlepiej równocześnie [IV, A].</li> <li>• Inhibitor anty-PD-L1 (atezolizumab [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3] lub durwalumab [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3]) w połączeniu z czterema cyklami platyny i etopozydu może być oferowany wszystkim pacjentom z wcześniej nieleczonym drobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium, ze stanem sprawności 0-1 i bez przeciwwskazań do immunoterapii [I, A].</li> <li>• U pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w rozległym stadium (ze stanem sprawności 0-1 i 2) jest od czterech do sześciu cykli platyny z etopozydem [I, A].</li> <li>• W rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca cisplatynę można zastąpić karboplatiną [I, B].</li> <li>• U wybranych pacjentów, biorąc pod uwagę wiek i profil toksyczności, preferowana może być cisplatyna [II, C].</li> <li>• Cisplatyna z irynotekaniem lub doustny topotekan są alternatywnymi opcjami leczenia [II, C].</li> <li>• U pacjentów ze złymi rokowaniami gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest alternatywną opcją leczenia [II, C].</li> <li>• Stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) jest opcją leczenia zapobiegającą toksyczności hematologicznej [II, B].</li> <li>• Pacjenci z guzami T1-4N0-3M0 i dobrym stanem sprawności (0-1) powinni być leczeni współistniejącą chemioterapią i radioterapią klatki piersiowej [i, a].</li> <li>• Zalecany schemat frakcjonowania dawki to 45 Gy b.i.d. w 30 frakcjach [I, A].</li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapię klatki piersiowej należy rozpocząć jak najwcześniej, rozpoczynając od pierwszego lub drugiego cyklu chemioterapii [II, A].</li> <li>• W przypadku, gdy stan sprawności pacjenta lub dawka do zagrożonych narządów nie pozwalają na wczesne podanie radioterapii do klatki piersiowej, można je odroczyć do rozpoczęcia trzeciego cyklu chemioterapii [II, B].</li> <li>• Sekwencyjna chemioradioterapia jest opcją dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do współistniejącej chemioradioterapii ze względu na słaby stan sprawności, choroby współistniejące i/lub objętość choroby [V, B].</li> <li>• W przypadku odpowiedzi na chemioterapię, guz pierwotny po chemioterapii powinien zostać włączony do pola promieniowania [II, B].</li> <li>• W przypadku odpowiedzi na chemioterapię, stacje węzłowe przed chemioterapią powinny być włączone w pole promieniowania [V, B].</li> <li>• Zaleca się rezygnację z napromieniania węzłów planowych na rzecz napromieniania węzłów selektywnych (tj. węzłów zajętych zdefiniowanych w PET-CT, powiększonych w tomografii komputerowej i/lub biopsyjnych) [III, A].</li> <li>• Pacjenci w III stopniu zaawansowania z odpowiedzią po leczeniu i stanem sprawności na poziomie 0-1 powinni otrzymać PCI [I, A]. PCI można rozważyć u pacjentów z stanem sprawności na poziomie 2 [III, B].</li> <li>• Rola PCI nie jest tak dobrze zdefiniowana u pacjentów w stadium I-II lub u osób w wieku &gt;70 lat lub słabych. W takich przypadkach zaleca się wspólne podejmowanie decyzji [V, C].</li> <li>• Rola PCI lub konsolidacyjnej radioterapii klatki piersiowej w połączeniu z immunoterapią nie jest dobrze zdefiniowana u pacjentów w rozległym stadium ze względu na niedostatek danych. Leczenie może być rozważane w wyniku wspólnego procesu decyzyjnego [IV, C].</li> <li>• Zalecany schemat PCI to 25 Gy/10 frakcji [I, A].</li> <li>• U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po chemioterapii i są w stanie sprawności równym 0-2, opcją leczenia jest radioterapia do resztkowego guza pierwotnego i węzłów chłonnych (30 Gy/10 frakcji) [II, C].</li> <li>• PCI (20 Gy/5 frakcji i 25 Gy/10 frakcji) jest uzasadniona bez wcześniejszego rozpoznania stopnia zaawansowania w obrazie rezonansu magnetycznego lub obserwacji u pacjentów w wieku &lt;75 lat ze stanem sprawności na poziomie 0-2, którzy uzyskali odpowiedź po chemioterapii [II, B].</li> <li>• U pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca bez przerzutów do mózgu w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu po chemioterapii i u których można kontynuować regularne badania mózgu, PCI można pominąć [II, B].</li> <li>• Pacjenci z opornym na leczenie platyną drobnokomórkowym rakiem płuca mają złe rokowanie i zaleca się udział w badaniu klinicznym lub poddanie BSC [II, C].</li> <li>• Topotekan podawany doustnie lub dożylnie jest zalecany u pacjentów z nawrotami opornymi na platynę lub wrażliwymi na platynę; cyklofosfamid z dokсорubicyną i winkrystyną jest alternatywną opcją [II, B].</li> <li>• Lurbinectedin [III, C; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 1] jest opcją leczenia dla pacjentów, u których dochodzi do progresji w trakcie lub po pierwszym rzucie chemioterapii na bazie platyny [III, C].</li> <li>• U pacjentów z wrażliwym na platynę drobnokomórkowym rakiem płuca można rozważyć ponowną prowokację platyną pierwszego rzutu w skojarzeniu z etopozydem [II, B].</li> <li>• Zarówno platyna-etopozyd, jak i taksany są opcjami leczenia u pacjentów z transformacją drobnokomórkowego raka płuca z mutacją <i>EGFR</i> [IV, B].</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NHCPRC 2018 (Chiny)            | <p><b>Wytyczne dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze stanem sprawności (ECOG) na poziomie 0-2 lub 3–4 wynikającym z DRP powinni otrzymać kompleksową terapię, w tym chemioterapię. W ramach pierwszej linii zalecany jest schemat etopozyd + cisplatyna lub etopozyd + karboplatyna, schemat irynotekan + cisplatyna lub irynotekan + karboplatyna przez 4-6 cykli chemioterapii. Pacjenci ze stanem sprawności (ECOG) na poziomie 3-4 nie wywołanym przez nowotwór powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające.</li> <li>Pacjenci bez miejscowych objawów i bez przerzutów do mózgu: dla pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią po chemioterapii I linii może być brana pod uwagę radioterapia klatki piersiowej. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym wstępnym leczeniu powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki.</li> <li>Pacjenci z miejscowymi objawami: należy przeprowadzić selektywne leczenie miejscowe na podstawie I linii chemioterapii. Pacjenci z zespołem żyły głównej górnej lub obturacyjną niedodmą lub uciskiem rdzenia kręgowego mogą otrzymywać selektywną miejscową radioterapię. Oprócz selektywnego paliatywnego napromieniania zewnętrznego, pacjenci z przerzutami do kości mogą również mieć wykonaną miejscową fiksację ortopedyczną w miejscach o wysokim ryzyku złamania, o ile to konieczne. Pacjenci bez przerzutów do mózgu po skutecznym leczeniu wstępnym powinni być poddani profilaktycznemu napromienianiu czaszki.</li> </ul> |
| CCOP-LCDGS 2018 (Kanada)       | <p><b>Wytyczne dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania (IV stopień):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Radioterapia klatki piersiowej:</u> Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić dodanie radioterapii klatki piersiowej do standardowej chemioterapii jako podstawowej praktyki w celu uzyskania korzyści w odniesieniu do przeżycia; można jednak rozważyć jej zastosowanie w indywidualnych przypadkach w celu zmniejszenia lokalnych nawrotów.</li> <li><u>Chemioterapia:</u> Preferowane schematy terapii u dorosłych pacjentów leczonych łączoną terapią modalną to platyna + etopozyd; opcja alternatywna to cisplatyna + irynotekan, ale jest związana ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka.</li> </ul> <p><b>Schematy standardowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cisplatyna/karboplatyna + etopozyd,</li> <li>cisplatyna/karboplatyna + irynotekan.</li> </ul> <p><b>Schematy nieużywane rutynowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrytyna;</li> <li>cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), winkrytyna, etopozyd,</li> <li>cyklofosfamid, doksorubicyna (adriamycyna), etopozyd.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

PCI - elektywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po radiochemioterapii lub chemioterapii (ang. *prophylactic cranial irradiation*); BSC - najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); PE - schemat cisplatyny z etopozydem (ang. *cisplatin-etoposide*); CE - schemat karboplatyny z etopozydem (ang. *carboplatin-etoposide*); LS-SCLC - drobnokomórkowy rak płuca w ograniczonym stadium zaawansowania (ang. *Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer*); ES-SCLC - drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); DRP - drobnokomórkowy rak płuca; CAV - chemioterapia trójkłowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrytyny; CAE - chemioterapia trójkłowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i etopozydu.

Interwencja wnioskowana, serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie jest wskazany w pierwszej linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.6. uwzględniają pacjentów w stadium choroby rozległej (ang. *extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku nie zalecają przeprowadzania resekcji chirurgicznej u większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Chirurgiczne leczenie chorych można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1-2 N0. W ograniczonym stadium zaawansowania (w I-III stopniu) wytyczne rekomendują stosowanie jednoczesnej radiochemioterapii lub - w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii – chemioterapię a następnie radioterapię. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii składający się z cisplatyny i etopozydu. Pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (w IV stopniu) powinni zostać poddani schematom chemioterapii lub chemioimmunoterapii z udziałem atezolizumabu, a w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie zaleca się rozważenie elektywnego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego oraz napromieniania klatki piersiowej u wybranych chorych. Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od charakterystyki klinicznej oraz korzyści uzyskanych podczas leczenia pierwszej linii, jednak wśród możliwości wyróżnia się chemioterapię drugiej linii, radioterapię paliatywną lub opiekę objawową (PTOK 2022). Wytyczne te odnajdują poparcie w stanowisku ekspertów z 2021 roku, które wymieniają immunoterapię opartą na atezolizumabie lub durwalumabie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie, jako nową metodę terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności (Krawczyk 2021).

Najnowsze międzynarodowe wytyczne opracowane przez NCCN w 2025 roku u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania zalecają chemioterapię składającą się z karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem i atezolizumabem lub durwalumabem w czterech cyklach co 21 dni, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub durwalumabem raz na 28 dni, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (NCCN 2025). Rekomendowane są cztery cykle chemioterapii, a u niektórych pacjentów do 6 cykli w zależności od odpowiedzi i tolerancji po 4 cyklach. Wytyczne NCI z 2025, NICE z 2024 i 2025, ASCO z 2023 i ESMO z 2021 roku również zalecają w pierwszej linii leczenia skojarzenie modulatorów immunologicznych punktów kontrolnych (atezolizumabu i durwalumabu) z chemioterapią opartą na cisplatynie lub karboplatynie i etopozydzie. U pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii, preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w rozległym stadium jest od czterech do sześciu cykli skojarzenia cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem (ESMO 2021). Radioterapię klatki piersiowej zaleca się pacjentom, którzy podczas leczenia chemioterapią wykazali odpowiedź na leczenie. Co istotne, wytyczne NCCN wskazują, że w trakcie leczenia systemowego, ocena odpowiedzi na leczenie za pomocą tomografii komputerowej z kontrastem jest zalecana po każdym 2-3 cyklach terapii i po zakończeniu terapii. Z kolei u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, otrzymujących terapię systemową przed radioterapią mózgu, zaleca się powtórzenie badania rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej z kontrastem po każdym 2 cyklach terapii systemowej i po zakończeniu terapii (NCCN 2024).

Wytyczne NCCN i NCI z 2025 roku wymieniają także inne schematy leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, wykorzystywane w szczególnych sytuacjach i u niewielkiej grupy pacjentów, tj. doustny topotekan, lurbinectedin, tarlatamab-

dllej, skojarzenie karboplatyny lub cisplatyny z irynotekaniem, ifosfamid z cisplatyną i etopozydem, cyklofosfamid z doksorubicyną i etopozydem, cyklofosfamid z doksorubicyną oraz etopozydem i winkrystyną, cyklofosfamid z etopozydem i winkrystyną oraz cyklofosfamid z doksorubicyną i winkrystyną (NCCN 2024, NCI 2024). Wytyczne ASCO mówią także o trilacyklicie lub czynniku stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), które mogą być oferowany jako środki wspomagające szpik oraz zapobiegające toksyczności hematologicznej u pacjentów z nieleczonym lub wcześniej leczonym drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, którzy są poddawani leczeniu chemioterapią lub chemioimmunoterapią (ASCO 2023).

Żadne ze zidentyfikowanych wytycznych nie wymieniają leczenia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie jako pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Ma to najprawdopodobniej związek z wcześniejszą datą opublikowania wytycznych niż datą otrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu serplulimabu pod postacią produktu leczniczego Hetronify®, przeznaczonego do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym (rozległym) stadium (data wydania pozwolenia: 03 lutego 2025 roku). Jednak, w „Dokumencie kierunkowym” Polskiej Grupy Raka Płuca oraz Grona Wybitnych Ekspertów Klinicznych, Towarzystw Naukowych i Organizacji Pacjentów, obejmującym analizę stanu opieki nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce, kluczowych problemów w tym obszarze oraz wypracowanych rekomendacji serplulimab został wskazany jako nowozarejestrowany lek do leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stanie rozległym (Misja Rak Płuca 2024).

## 2.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji.

Proponowane kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;
2. zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. *extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;
3. obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
4. wiek powyżej 18 roku życia;
5. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
6. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
7. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;
8. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
9. czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
10. nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu albo serplulimabu określonych w ChPL;
11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

### 3 Interwencja - serplulimab (Hetronifly®)

W dniu 19 września 2024 roku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecając dopuszczenie do obrotu serplulimabu pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®, przeznaczonego do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. *extensive-stage small-cell lung cancer*, ES-SCLC). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano 03 lutego 2025 roku.

W dniu 9 grudnia 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała serplulimabowi status leku sierocego w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (EMA/OD/0000099427), co wskazuje, że nie istnieje zadowalająca metoda zapobiegania lub leczenia drobnokomórkowego raka płuca o rozległym stadium zaawansowania i/lub że serplulimab będzie miał znaczące korzyści dla osób dotkniętych ES-SCLC.

Hetronifly® jest wskazany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Lek Hetronifly® jest dostępny w postaci 10 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Substancją czynną leku Hetronifly® jest serplulimab, przeciwnowotworowe przeciwciało monoklonalne (kod ATC: L01FF12). Blokując wiązanie PD-1 z PD-L1 i PD-L2, serplulimab nasila odpowiedź komórek T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące serplulimabu oraz karboplatyny i etopozydu, podawanych w skojarzeniu z serplulimabem. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla każdego z leków.

W poniższych tabelach podsumowano charakterystyki składowych ocenianej interwencji leczniczej.

Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - serplulimab (ChPL Hetronifly).

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN | Hetronifly®, 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg serplulimabu. GTIN: 05055565798140.                                                                                                                               |
| Kod ATC i nazwa grupy                         | Kod ATC: L01FF12.<br>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki-1/ligand śmierci1).                                                                                          |
| Substancja czynna                             | Serplulimab                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wnioskowane wskazanie                         | Produkt leczniczy Hetronifly® w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsianej (rozsiany DRP) u osób dorosłych.                                                                                                           |
| Dawkowanie                                    | Zalecana dawka to 4,5 mg/kg serplulimabu co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.<br><br>Początkową szybkość infuzji należy ustawić na 100 ml na godzinę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można skrócić do 30 minut. |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | (± 10 minut). W przypadku podawania w skojarzeniu z chemioterapią, produkt leczniczy Hetronifly® należy podać jako pierwszy, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdej infuzji należy używać osobnych worków infuzyjnych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Droga podania</b>       | Wlew dożylny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mechanizm działania</b> | Serplulimab (HLX10) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, 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, który, jak wykazano, bierze udział w kontrolowaniu odpowiedzi immunologicznych limfocytów T. Połączenie PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych lub innych w mikrośrodkowisku nowotworu, powoduje hamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. Serplulimab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez blokowanie wiązania PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. |

Pośród kilku dostępnych produktów leczniczych zawierających karboplatinę (Carbomedac®, Carboplatin - Ebewe®, Carboplatin Accord®), na potrzeby niniejszej charakterystyki wybrano Carbomedac®.

Tab. 23. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - karboplatyna (ChPL Carbomedac).

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN</b> | Carbomedac®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg karboplatyny. GTIN: 05909990816156.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Kod ATC i nazwa grupy</b>                         | Grupa farmakoterapeutyczna: związki platyny. Kod ATC: L01X A02.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Substancja czynna</b>                             | Karboplatyna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                         | Karboplatyna jest wskazana w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Dawkowanie</b>                                    | Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylną przez 15 - 60 minut. Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.                                                                                                                                                                |
| <b>Droga podania</b>                                 | Wlew dożylny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mechanizm działania</b>                           | Produkt leczniczy Carbomedac® jest lekiem przeciwnowotworowym. Działanie karboplatyny wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. 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 skrcającym DNA”. |

Pośród dwóch dostępnych produktów leczniczych zawierających etopozyd (Etoposid - Ebewe®, Etopozyd Accord®) na potrzeby niniejszej charakterystyki wybrano Etopozyd Accord®.

Tab. 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - etopozyd (ChPL Etopozyd Accord).

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN</b> | Etopozyd Accord®, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., 5 ml. 1 ml roztworu zawiera 20 mg etopozydu. GTIN: 05909991198121.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kod ATC i nazwa grupy</b>                         | Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny. Kod ATC: L01C B01.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Substancja czynna</b>                             | Etopozyd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                         | Etopozyd Accord jest wskazany, w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Dawkowanie</b>                                    | Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etopozyd Accord to 50 do 100 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała /dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni 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.                                                                                                       |
| <b>Droga podania</b>                                 | Wlew dożylny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Mechanizm działania</b>                           | 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 wyższych) 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. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt. |

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tabeli 25 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | Pierwsze pozwolenie: 03 lutego 2025 roku.<br>Pozytywna opinia CHMP: 19 września 2024 roku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | Produkt leczniczy Hetronifly® w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsianej (rozsiały DERP) u osób dorosłych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Status leku sierociego</b>                 | Od 09 grudnia 2022 roku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | W momencie zatwierdzania produktu Hetronifly® istniała potrzeba dodatkowych metod leczenia, które przedłużyłyby przeżycie w rozległym stadium DERP, które ma złe rokowanie długoterminowe. Pomimo pewnych niejasności co do tego, na ile pacjenci biorący udział w badaniu głównym byli reprezentatywni dla pacjentów, którzy będą leczeni produktem Hetronifly® w Unii Europejskiej, wykazano, że lek ten jest skuteczny w przedłużaniu przeżycia w skojarzeniu z chemioterapią u osób dorosłych z DERP w zaawansowanym stadium, które nie były wcześniej leczone. Profil bezpieczeństwa produktu Hetronifly® jest podobny do profilu bezpieczeństwa innych leków przeciwnowotworowych z tej samej klasy. Chociaż niektóre skutki uboczne związane z aktywnością układu odpornościowego mogą być poważne, uważa się, że można sobie z nimi poradzić. |

|                               |                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | W związku z tym Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści ze stosowania produktu Hetronifly® przewyższają ryzyko, i że może on zostać dopuszczony do stosowania w UE. |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b> | Accord Healthcare S.L.U.<br>World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n<br>Edifici Est, 6a Planta<br>08039 Barcelona<br>Hiszpania                                         |

### 3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka to 4,5 mg/kg serplulimabu co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego Hetronifly®. Może być konieczne wstrzymanie lub przerwanie podawania produktu leczniczego ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję. Dopuszczalne jest wstrzymanie podawania produktu leczniczego na okres do 12 tygodni w celu osiągnięcia oczekiwanej tolerancji (ChPL Hetronifly).

Podawanie serplulimabu należy wstrzymać lub przerwać w celu opanowania działań niepożądanych, jak opisano w poniższej tabeli.

Tab. 26. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Hetronifly).

| Działania niepożądane o podłożu immunologicznym | Nasilenie                                                                                                                                                                                                               | Modyfikacja leczenia #                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choroba płuc o podłożu immunologicznym          | Stopień 2                                                                                                                                                                                                               | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                                                                                                          |
|                                                 | Stopień 3 lub 4 lub nawracający stopień 2                                                                                                                                                                               | Trwale odstawić lek                                                                                                                                                                              |
| Zapalenie okrężnicy                             | Stopień 2 lub 3                                                                                                                                                                                                         | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                                                                                                          |
|                                                 | Stopień 4 lub nawracający stopień 3                                                                                                                                                                                     | Trwale odstawić lek                                                                                                                                                                              |
| Zapalenie wątroby                               | Stopień 2 z AST lub ALT >3 do 5 x GGN lub bilirubiną całkowitą >1,5 do 3 x GGN                                                                                                                                          | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                                                                                                          |
|                                                 | Stopień 3 lub 4 z AST lub ALT >5 x GGN lub bilirubiną całkowitą >3 x GGN                                                                                                                                                | Trwale odstawić lek                                                                                                                                                                              |
| Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek    | Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy stopnia 2                                                                                                                                                                    | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                                                                                                          |
|                                                 | Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy stopnia 3 lub 4                                                                                                                                                              | Trwale odstawić lek                                                                                                                                                                              |
| Endokrynopatie                                  | Objawowa niedoczynność tarczycy stopnia 2 lub 3, nadczynność tarczycy stopnia 2 lub 3, objawowe zapalenie przysadki stopnia 2 lub 3, niewydolność kory nadnerczy stopnia 2, hiperglikemia stopnia 3 lub cukrzyca typu 1 | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia objawów i zakończenia leczenia kortykosteroidami. Leczenie należy kontynuować w skojarzeniu z hormonalną terapią zastępczą, dopóki nie występują objawy |
|                                                 | Niedoczynność tarczycy stopnia 4, nadczynność tarczycy stopnia 4, zapalenie przysadki stopnia 4, niewydolność kory nadnerczy stopnia 3 lub 4 hiperglikemia stopnia 4                                                    | Trwale odstawić lek                                                                                                                                                                              |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niepożądane reakcje skórne                           | Stopień 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                    |
|                                                      | Zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens Johnson Syndrome</i> , SJS) stopnia 4 lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)                                                                                                                                                                                                                 | Trwale odstawić lek                                                                                        |
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym | Zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4, zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3, zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2*, wystąpienie po raz pierwszy innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) lub liczby białych krwinek stopnia 3                                    | Wstrzymać leczenie do momentu ustąpienia działań niepożądanych lub poprawy do stopnia 1                    |
|                                                      | Zapalenie trzustki stopnia 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia, zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4, zapalenie mózgu stopnia 3 lub 4, wystąpienie po raz pierwszy innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4, zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia) lub liczby białych krwinek stopnia 4 lub nawracające stopnia 3 | Trwale odstawić lek                                                                                        |
| Reakcje związane z Infuzją                           | Stopień 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zmniejszyć szybkość infuzji do połowy lub przerwać infuzję. Leczenie można wznowić po ustąpieniu działania |
|                                                      | Stopień 3 lub 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trwale odstawić lek                                                                                        |

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGN - górna granica normy. # Serplulimab należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nawracającego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3 oraz jakichkolwiek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonoterapią zastępczą. \* bezpieczeństwo ponownego leczenia serplulimabem u pacjentów, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, nie jest jasne.

### 3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (ChPL Hetronifly).

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych opierają się na częstości występowania działań niepożądanych z wszystkich przyczyn zidentyfikowanych w badaniu ASTRUM-005, w którym 389 pacjentów otrzymywało serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią przez medianę czasu trwania wynoszącą 22 tygodnie.

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

Tab. 27. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hetronify\* w badaniu ASTRUM-005 (ChPL Hetronify).

| Serplulimab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>             |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc                                                                                                                                                                                                   |
| Często                                                | Zakażenie dróg moczowych, bezobjawowa bakteriuria, zakażenie dróg oddechowych (obejmuje infekcję górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i migdałków)                                                                                   |
| Niezbyt często                                        | Wstrząs septyczny, zakażenie skóry, zakażne zapalenie jelit, zakażenie warg, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>             |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia                                                                                                                                                                       |
| Często                                                | Nieprawidłowy wynik testu funkcji krzepnięcia <sup>a</sup> , granulocytopenia                                                                                                                                                              |
| Niezbyt często                                        | Zapalenie węzłów chłonnych                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>             |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Często                                                | Reakcja związana z infuzją (obejmuje wrażliwość na lek)                                                                                                                                                                                    |
| Niezbyt często                                        | Reakcja anafilaktyczna                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Niedoczynność tarczycy <sup>b</sup> , nadczynność tarczycy, hiperglikemia lub cukrzyca <sup>c</sup>                                                                                                                                        |
| Często                                                | Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy <sup>d</sup> , zapalenie lub zaburzenia tarczycy                                                                                                                                             |
| Niezbyt często                                        | Niewydolność nadnerczy, obniżone lub zwiększone stężenie kortyzolu, inne zaburzenia tarczycy (zespół choroby tarczycy z eutyreozą, nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym), nadczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki        |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>            |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, hipoproteinemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej <sup>e</sup>                                                                                                                     |
| Często                                                | Zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia                                                                                                                                                                                                      |
| Niezbyt często                                        | Nieprawidłowe stężenie lipoprotein we krwi                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Bezsenna                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Często                                                | Parestezje, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa oraz czuciowo-ruchowa i o podłożu immunologicznym                                                                                                                                |
| Niezbyt często                                        | Immunologiczne i autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zawroty głowy, neurotoksyczność, zaburzenia motoryczne                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Niezbyt często                                        | Niewyraźne widzenie                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia serca</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bardzo często                                         | Arytmia <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| Często                                                | Tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia <sup>g</sup> , bradykardia zatokowa, niewydolność serca, ostra niewydolność serca, niewydolność lewej komory, zwiększenie stężenia N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego |
| Niezbyt często                                        | Kardiomiopatia (w tym metaboliczna), niedokrwienie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zwiększenie stężenia markera martwicy mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego                                                             |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Często</b>                                                         | Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń (w tym zapalenie żył i powierzchowne zapalenie żył)                                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Kaszel                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Często</b>                                                         | Zapalenie płuc, choroby płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc, duszność i ból w klatce piersiowej                                                                                                                                            |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Nudności, zaparcia, bóle brzucha, biegunka, wymioty                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Często</b>                                                         | Dysfagia, wzdęcia, zaburzenia żołądka i jelit (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego), zapalenie jamy ustnej, niestrawność                                                                                         |
| <b>Niezbyt często</b>                                                 | Suchość w jamie ustnej, zapalenie jelit (w tym o podłożu immunologicznym), zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, krwawienie z dziąseł                                                                                   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy                                                                                                   |
| <b>Często</b>                                                         | Hiperbilirubinemia, uszkodzenie wątroby <sup>h</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Wysypka (w tym wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka polekowa, rumień, toksyczność skórna) i łysienie                                                                                                                                                        |
| <b>Często</b>                                                         | Świąd, zapalenie skóry (w tym autoimmunologiczne, alergiczne, pęcherzowe i łojotokowe zapalenie skóry), nadmierna potliwość                                                                                                                                       |
| <b>Niezbyt często</b>                                                 | zaburzenia pigmentacji, łuszczyca, suchość skóry                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból pleców, mięśni, mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, kręgosłupa i szyi)                                                                                                                                                |
| <b>Często</b>                                                         | Ból stawów, ból kończyn, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy (w tym osłabienie mięśni i dyskomfort mięśniowo-szkieletowy)                                                                                                                                            |
| <b>Niezbyt często</b>                                                 | Autoimmunologiczne zapalenie mięśni, zapalenie stawów                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nieznana</b>                                                       | Zapalenie mięśni (w tym o podłożu immunologicznym)                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Często</b>                                                         | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, obecność białka w moczu, krwimocz, uszkodzenie nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, cukromocz, obecność krwinek białych w moczu |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Gorączka, astenia                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Często</b>                                                         | Zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk (w tym twarzy, obwodowy, opuchlizna obwodowa, obrzęk twarzy)                                                                                                                                                                  |
| <b>Niezbyt często</b>                                                 | Dreszcze                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bardzo często</b>                                                  | Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Często</b>                                                         | Zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia troponiny                                                                                                                                   |

\* Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w tabeli może nie być w pełni związana z samym produktem leczniczym Hetronify®, ale może uwzględniać wpływ choroby zasadniczej lub innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. <sup>a</sup> obejmuje wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny. <sup>b</sup> obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, ośrodkową niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia trójiodotyroniny. <sup>c</sup> Obejmuje hiperglikemię, cukrzycę, cukrzycową kwasotę ketonową, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zaburzoną

tolerancję glukozy, kwasice ketonową. <sup>d</sup> Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie stężenia trójjodotyroniny, dodatni wynik przeciwciał przeciwtarczycowych, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny, zwiększenie stężenia tyroksyny. <sup>e</sup> Obejmuje hiponatremię, hipokalcemię, hipokaliemię, hipomagnezemię, hipofosfatemię, hipochloremię, hiperfosfatemię, hiperkaliemię, hipermagnezemię, hiperkalcemię. <sup>f</sup> Obejmuje dodatkowe skurcze nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, arytmie, dodatkowe skurcze komorowe, arytmie nadkomorową, migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, bradyarytmie, zespół wczesnej repolaryzacji, arytmie komorową, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, nieprawidłowość repolaryzacji w elektrokardiogramie, nieprawidłowy załamek T w elektrokardiogramie. <sup>g</sup> Obejmuje blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, blok prawej odnogi pęczka Hisa, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowego, blok lewej odnogi pęczka Hisa, ubytek przewodzenia śródkomorowego. <sup>h</sup> Obejmuje nieprawidłową czynność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby o podłożu immunologicznym, niewydolność wątroby.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Serplulimab wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opierają się na danych pochodzących od 1 172 pacjentów, którzy otrzymywali serplulimab w monoterapii (n=263) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (n=909) w ośmiu dawkach (0,3, 1, 3, 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 4,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie) w ośmiu badaniach klinicznych.

- Choroba płuc o podłożu immunologicznym: Choroba płuc o podłożu immunologicznym wystąpiła u 3,5% pacjentów, w tym stopnia 3, 4 lub 5 u, odpowiednio, 0,9%, 0,1% i 0,3% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,25 miesiąca (zakres: 0,03-34,53 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,91 miesiąca (zakres: 0,26-13,34 miesiąca). 1,6% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Choroba płuc o podłożu immunologicznym doprowadziła do przerwania leczenia u 1,0% pacjentów.
- Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym: Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 2,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,6% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,01 miesiąca (zakres: 0,03-20,11 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,43 miesiąca (zakres: 0,03-4,40 miesiąca). 0,5% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów.
- Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym: Zapalenie wątroby wystąpiło u 0,7% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów, stopnia 4 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,48 miesiąca (zakres: 0,43-6,60 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,95 miesiąca (zakres: 0,53-1,51 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie wątroby doprowadziło do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów. Nieprawidłowa czynność wątroby wystąpiła u 4,5% pacjentów, w tym stopnia 3 u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,51 miesiąca (zakres: 0,07-29,73 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,41 miesiąca (zakres: 0,26-17,54 miesiąca). 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Nieprawidłowa czynność wątroby doprowadziła do przerwania leczenia u 0,3% pacjentów.
- Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym: Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym wystąpiły u

2,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,78 miesiąca (zakres: 0,23-17,28 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,12 miesiąca (zakres: 0,13-5,32 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym doprowadziły do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.

- Niedoczynność tarczycy: Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 11,2% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 3,84 miesiąca (zakres: 0,62-34,10 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,76 miesiąca (zakres: 0,53-7,49 miesiąca). 5,9% pacjentów otrzymało terapię zastępczą hormonami tarczycy. Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu niedoczynności tarczycy.
- Nadczynność tarczycy: Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,3% pacjentów. Nie obserwowano nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,79 miesiąca (zakres: 0,69-31,18 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,41 miesiąca (zakres: 0,07-4,21 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu nadczynności tarczycy.
- Zapalenie tarczycy: Zapalenie tarczycy wystąpiło u 0,7% pacjentów. Nie obserwowano zapalenia tarczycy stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 5,65 miesiąca (zakres: 1,94-13,50 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 5,93 miesiąca (zakres: 0,56-11,30 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymało terapię zastępczą hormonami tarczycy. Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu zapalenia tarczycy.
- Zaburzenia nadnerczy: Zaburzenia nadnerczy wystąpiły u 0,3% pacjentów i wszystkie były stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 5,78 miesiąca (zakres: 5,75-6,93 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu zaburzeń nadnerczy.
- Zaburzenia przysadki mózgowej: Zaburzenia przysadki wystąpiły u 0,9% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 6,97 miesiąca (zakres: 1,41-20,53 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,43 miesiąca. 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zaburzenia przysadki doprowadziły do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.
- Cukrzyca/hiperglikemia: Cukrzyca/hiperglikemia wystąpiła u 1,0% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,5% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 4,09 miesiąca (zakres: 0,69-11,10 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 2,96 miesiąca. 0,6% pacjentów otrzymało insulinową terapię zastępczą. Cukrzyca/hiperglikemia doprowadziły do przerwania leczenia u 0,1% pacjentów.
- Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym: Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 8,7% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,8% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,10 miesiąca (zakres: 0,03-30,52 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,82 miesiąca (za-

kres: 0,07-12,39 miesiąca). 1,4% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym doprowadziły do przerwania leczenia u 0,4% pacjentów.

- Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym: Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym wystąpiło u 1,1% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,3% pacjentów, stopnia 4 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 2,30 miesiąca (zakres: 0,23-12,42 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,76 miesiąca (zakres: 0,16-10,12 miesiąca). 0,2% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.
- Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym: Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,6% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów i stopnia 5 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,87 miesiąca (zakres: 0,26-25,36 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,89 miesiąca (zakres: 0,72-4,57 miesiąca). 0,3% pacjentów otrzymywało leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach. Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym doprowadziło do przerwania leczenia u 0,2% pacjentów.
- Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym: Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym wystąpiło u 0,1% pacjentów i miało nasilenie stopnia 1. Czas do wystąpienia choroby wynosił 6,90 miesiąca. Czas trwania zapalenia błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym wynosił 1,35 miesiąca. Zdarzenie ustąpiło.
- Reakcje związane z infuzją: Reakcje związane z infuzją o podłożu immunologicznym wystąpiły u 1,4% pacjentów, w tym stopnia 3 u 0,2% pacjentów i stopnia 4 u 0,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wyniosła 1,02 miesiąca (zakres: 0,03-9,86 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 0,07 miesiąca (zakres: 0,03-0,53 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia serplulimabem z powodu reakcji związanych z infuzją.
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana od wartości początkowej do nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych stopnia  $\geq 3$  był następujący: 0,6% w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi, 0,4% w przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów, 0,3% w przypadku zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, 0,2% w przypadku zmniejszenia liczby krwinek białych, 0,1% w przypadku zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi i 0,1% w przypadku zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi.

### 3.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego

powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### 3.1.6 Kompetencje personelu

Leczenie powinni rozpoczynać nadzorować lekarze mający doświadczenie w leczeniu nowotworów.

### 3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących serplulimab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym przypadki ciężkie i prowadzące do zgonu. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia była odwracalna i można je było złagodzić poprzez wstrzymanie leczenia, podanie kortykosteroidów i (lub) leczenie wspomagające. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały także w okresie do 3,6 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, wpływające na więcej niż jeden układ organizmu, mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać leczenie i podać kortykosteroidy. W przypadku większości działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 podawanie należy wstrzymać do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. erplulimab należy trwale odstawić w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3. W przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3, 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2. (np. zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym) należy zastosować kortykosteroidy (1 - 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika) oraz inne leczenie objawowe zgodnie z kliniczną oceną objawów do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować ich podawanie przez co najmniej 1 miesiąc. Szybkie zmniejszenie dawki może prowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. Jeśli pomimo stosowania kortykosteroidów nastąpi pogorszenie lub brak poprawy, należy włączyć leczenie immunosupresyjne niezawierające kortykosteroidów (np. infliksymab) (ChPL Hetronifly).

- Choroba płuc o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zgłaszano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, takich jak zmiany radiograficzne (np. ogniskowe zmętnienia typu matowej szyby, niejednolite na-

cieki), duszność i niedotlenienie. Podejrzenie zapalenia płuc o podłożu immunologicznym należy potwierdzić w badaniu radiologicznym oraz wykluczyć inne przyczyny.

- Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zgłaszano zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, takich jak ból brzucha, biegunka, śluz lub krew w kale. Należy wykluczyć zakażenie oraz inną etiologię związaną z chorobą. Należy uwzględnić potencjalne ryzyko perforacji przewodu pokarmowego i, jeśli to konieczne, potwierdzić je za pomocą obrazowania radiologicznego i (lub) endoskopii.
- Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zgłaszano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności wątroby oraz klinicznych objawów zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, takich jak zwiększenie aktywności aminotransferaz i całkowitego stężenia bilirubiny. Należy wykluczyć zakażenie oraz etiologię związaną z chorobą. W przypadku wystąpienia zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności wątroby.
- Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy zgłaszano zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności nerek oraz klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek o podłożu immunologicznym. W przypadku wystąpienia zapalenia nerek o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.
- Choroby tarczycy: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zaburzenia tarczycy, w tym nadczynność, niedoczynność i zapalenie tarczycy. Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w czynności tarczycy oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć farmakoterapię. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia tarczycy należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć terapię hormonalną. Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów niedoczynności lub nadczynności tarczycy i osiągnięciu poprawy czynności tarczycy. W przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować czynność tarczycy, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną.
- Zaburzenia przysadki mózgowej: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie przysadki mózgowej. Pacjentów należy obserwować pod kątem

przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia przysadki mózgowej należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia przysadki stopnia 4. należy trwale przerwać podawanie serplulimabu.

- Niewydolność nadnerczy: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano niewydolność kory nadnerczy. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku niewydolności nadnerczy stopnia 2 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku zagrażającej życiu niewydolności nadnerczy stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować czynność nadnerczy i stężenie hormonów, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną.
- Hiperglikemia: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano hiperglikemię lub cukrzycę typu 1. Pacjentów należy obserwować pod kątem stężenia glukozy we krwi i powiązanych objawów klinicznych. W razie konieczności należy rozpocząć insulinoterapię zastępczą. W przypadku cukrzycy typu 1 ze słabą kontrolą stężenia glukozy we krwi należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć insulinoterapię zastępczą do momentu ustąpienia objawów. W przypadku zagrażającej życiu cukrzycy typu 1 stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, aby zapewnić odpowiednią suplementację insuliną.
- Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. W przypadku wysypki stopnia 1 lub 2 podawanie serplulimabu można kontynuować oraz zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 4, zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej martwicy naskórka (TEN) serplulimab należy trwale odstawić.
- Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, w tym zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy i przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w aktywności lipazy i amylazy w surowicy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej) oraz klinicznych objawów zapalenia trzustki. Podawanie serplulimabu należy wstrzymać w przypadku zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 oraz zapalenia trzustki stopnia 2 lub 3. W przypadku zapalenia trzustki 4 stopnia lub nawracającego zapalenia trzustki dowolnego stopnia serplulimab należy trwale odstawić.
- Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem

klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego. Podejrzanie zapalenia mięśnia sercowego o podłoże immunologiczne należy potwierdzić w badaniu enzymów mięśnia sercowego i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie kortykosteroidami. Bezpieczeństwo ponownego leczenia serplulimabem u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłoże immunologiczne, nie jest jasne. Przed ponownym rozpoczęciem stosowania serplulimabu u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego stopnia 2 zaleca się konsultację interdyscyplinarną, a decyzję należy podjąć na podstawie różnych czynników klinicznych, w tym stopnia powrotu serca do normy, odpowiedzi onkologicznej na leczenie, dostępności alternatywnych metod leczenia onkologicznego i rokowania. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić i rozpocząć leczenie kortykosteroidami. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego podawanie serplulimabu należy wstrzymać lub całkowicie go odstawić. Należy bardzo dokładnie kontrolować aktywność enzymów mięśnia sercowego i czynność serca pod kątem zapalenia mięśnia sercowego dowolnego stopnia.

- Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym: Jeśli jednocześnie wystąpi zapalenie błony naczyniowej oka i inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak zespół Vogta-Koyanagi-Harady, należy ogólnoustrojowo podać kortykosteroidy, aby zapobiec trwałej ślepcie.
- Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: Biorąc pod uwagę mechanizm działania serplulimabu, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych serplulimabem w różnych dawkach i z różnymi typami nowotworów obserwowano inne śmiertelne i 9 zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym: małopłytkowość, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i immunologiczne zapalenie mózgu. W przypadku innych podejrzewanych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii i wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działań niepożądanych, w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, które występują po raz pierwszy, podawanie serplulimabu należy wstrzymać. W przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3 (z wyjątkiem endokrynopatii) i działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić.
- Reakcje związane z infuzją: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano reakcje związane z infuzją. Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 1, mogą kontynuować przyjmowanie leku pod ścisłym nadzorem. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 2 należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać leczenie. Można rozważyć zastosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych. Leczenie serplulimabem można wznowić pod ścisłym nadzorem, gdy reakcje związane z infuzją stopnia 2 zostaną opanowane. W przypadku reakcji

związanych z infuzją stopnia  $\geq 3$  należy natychmiast przerwać infuzję, trwale przerwać podawanie leku oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z następującymi schorzeniami: czynna lub wcześniej udokumentowana choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, pacjenci z czynną gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C albo zakażeniem wirusem HIV lub pacjenci, którzy przyjęli, szczepionkę zawierającą żywe atenuowane drobnoustroje ciągu 28 dni przed podaniem serplulimabu, pacjenci z jakimkolwiek czynnym zakażeniem wymagającym ogólnoustrojowego leczenia przeciwniekcyjnego w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki, zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu, istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (np. zawał mięśnia sercowego w ciągu pół roku), nadwrażliwość na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie, stosowanie ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w ciągu 2 tygodni przed otrzymaniem serplulimabu (ChPL Hetronifly).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., preparat leczniczy Hetronifly® nie jest refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. Z kolei składowe chemioterapii, karboplatyna i etopozyd, są refundowane w katalogu chemioterapii C.24.

Szczegóły dotyczące finansowania karboplatyny i etopozydu w warunkach polskich przedstawiono w Tabeli 28 i Tabeli 29.

Tab. 28. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania karboplatyny w Polsce (Obwieszczenie MZ 2025).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                           | Zawartość opakowania | Numer GTIN     | Grupa limitowa        | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Carboplatinum     | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 100 ml      | 05909990816194 | 1005.0, carboplatinum | 257,04   | 272,46   | 272,46   | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 15 ml       | 05909990816163 | 1005.0, carboplatinum | 39,96    | 42,36    | 42,36    | Bezpłatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 45 ml       | 05909990816170 | 1005.0, carboplatinum | 102,06   | 108,18   | 108,18   | Bezpłatny | 0        |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                                    | Zawartość opakowania | Numer GTIN     | Grupa limitowa        | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO         | WDŚ, PLN |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------|----------|----------|------------|----------|
| Carboplatinum     | Carbome-dac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml         | 1 fiol., 5 ml        | 05909990816156 | 1005.0, carboplatinum | 18,25    | 19,34    | 16,35    | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carbome-dac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml         | 1 fiol., 60 ml       | 05909990816187 | 1005.0, carboplatinum | 170,64   | 180,88   | 180,88   | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 5 ml        | 05909990450015 | 1005.0, carboplatinum | 24,62    | 26,10    | 16,35    | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 15 ml       | 05909990450022 | 1005.0, carboplatinum | 45,90    | 48,08    | 48,08    | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 45 ml       | 05909990450039 | 1005.0, carboplatinum | 138,78   | 147,11   | 147,11   | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 60 ml       | 05909990662753 | 1005.0, carboplatinum | 184,68   | 195,76   | 195,76   | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol., 15 ml       | 05909990776733 | 1005.0, carboplatinum | 45,36    | 48,08    | 48,08    | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml  | 1 fiol., 45 ml       | 05909990776740 | 1005.0, carboplatinum | 138,78   | 147,11   | 147,11   | Bez-płatny | 0        |
| Carboplatinum     | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu                       | 1 fiol., 5 ml        | 05909990776726 | 1005.0, carboplatinum | 24,30    | 25,76    | 16,35    | Bez-płatny | 0        |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                                   | Zawartość opakowania | Numer GTIN     | Grupa limitowa        | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|-----------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
|                   | do infuzji, 10 mg/ml                                                         |                      |                |                       |          |          |          |           |          |
| Carboplatinum     | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol., 60 ml       | 05909990851058 | 1005.0, carboplatinum | 184,68   | 195,76   | 195,76   | Bezpłatny | 0        |

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

Tab. 29. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania etopozytu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2025).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                                | Zawartość opakowania | Kod GTIN       | Grupa limitowa     | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDŚ, PLN |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Etoposidum        | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg  | 1 fiol. po 5 ml      | 05909990776115 | 1016.0, Etoposidum | 20,52    | 21,75    | 16,00    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum        | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg  | 1 fiol. po 10 ml     | 05909990776214 | 1016.0, Etoposidum | 41,04    | 43,50    | 32,00    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum        | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg  | 1 fiol. po 20 ml     | 05909990776313 | 1016.0, Etoposidum | 82,08    | 87,00    | 63,99    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum        | Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg   | 1 fiol. po 2,5 ml    | 05909990776016 | 1016.0, Etoposidum | 12,31    | 13,05    | 8,00     | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum        | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 10 ml     | 05909991233297 | 1016.0, Etoposidum | 30,13    | 31,94    | 31,94    | Bezpłatny | 0        |
| Etoposidum        | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 20 ml     | 05909991233303 | 1016.0, Etoposidum | 60,37    | 63,99    | 63,99    | Bezpłatny | 0        |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                                | Zawartość opakowania | Kod GTIN        | Grupa limitowa     | UCZ, PLN | CHB, PLN | WLF, PLN | PO        | WDS, PLN |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Etoposidum        | Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml      | 059099912333 03 | 1016.0, Etoposidum | 20,52    | 21,75    | 16,00    | Bezpłatny | 0        |

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

### 3.2.1 Warunki refundacji interwencji wnioskowanej

Wnioskuje się o dostępność serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatinie i etopozydzie w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuc (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”.

Tab. 30. Wnioskowany sposób finansowania.

|                                        |                                                                                  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto           | Hetronifly®, 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej    | Program lekowy                                                                   |
| Poziom odpłatności                     | Bezpłatnie                                                                       |
| Grupa limitowa                         | Nowa grupa limitowa                                                              |
| Proponowany instrument podziału ryzyka | Tak, szczegóły dotyczące RSS zostały przedstawione w Analizie wpływu na budżet   |

Tab. 31. Wnioskowane wskazanie.

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym             | Produkt leczniczy Hetronifly® w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsianej (rozsiany DRP) u osób dorosłych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Proponowane kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji: <ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;</li> <li>obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> </ol> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ol style="list-style-type: none"><li>6. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li><li>7. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;</li><li>8. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li><li>9. czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li><li>10. nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu albo serplulimabu określonych w ChPL;</li><li>11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</li></ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla interwencji wnioskowanej

Wnioskowane jest rozszerzenie programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)” o stosowanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w I linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Serplulimab nie jest obecnie refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. W związku z powyższym będzie konieczne utworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej serplulimabu w analizowanym wskazaniu.

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Serplulimab (Hetronifly®) nie był do tej pory oceniany przez AOTMiT w żadnym wskazaniu ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym. W ramach leczenia drobnokomórkowego raka płuca Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła:

- Tecentriq® (atezolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”,
- Tecentriq® (atezolizumab) we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) w ramach RDTL,
- Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) w ramach RDTL,
- Opdivo® (niwolumab) we wskazaniu rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania w ramach RDTL,
- Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniu rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia w ramach RDTL.

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianych interwencji ze środków publicznych w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii wykorzystywanych w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                                          | Wskazanie                                                                                                                             | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Atezolizumab (Tecentriq®)</b>                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Stanowisko RP nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 roku</p> | <p>W sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</p> | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, EAN: 05902768001167, w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie do bezpłatnie. Rada przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: (zażółcone).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania w terapii skojarzonej atezolizumabu z zakresem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z rozległą postacią DRP. Korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują jednak, że oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, (zażółcone). Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie zapewnia też (zażółcone). Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.</p> | <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno badanie RCT o akronimie IMpower133 bezpośrednio oceniające efektywność atezolizumabu (ATEZO) w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna+etopozyd) w porównaniu do stosowania standardowej chemioterapii w postaci karboplatyna+etopozyd (CHT) w populacji dorosłych pacjentów, chorych na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym. Zgodnie z wynikami badania zarówno w populacji ogólnej badania, jak i wśród chorych bez przerzutów do mózgu odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji. Wartość mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących atezolizumab była wyższa niż w grupie placebo o ok. 2,2 m-ca. Natomiast wartość mediany przeżycia bez progresji była wyższa o ok. 1 miesiąc w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie w większości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO i PLC z wyjątkiem pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się w momencie odcięcia danych. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego ze schematem chemioterapii cisplatyna i etopozyd (CPE) wskazuje na istotne statystycznie różnice na korzyść ATEZO+CHT</p> |

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                      | Wskazanie                                                                                                                                                                                                         | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | vs CPE m.in. w punktach końcowych odnoszących się do przeżycia wolnego od progresji. Wzięto pod uwagę także wyniki oceny profilu bezpieczeństwa, w której wykazano, że oceniana technologia powoduje większe istotne statystycznie ryzyko wystąpienia, m.in. działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z komparatorem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Opinia RP nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku<br><br>Opinia Prezesa AOTMiT nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 roku | W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) - leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem | <b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 1200 mg, we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) - leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.<br><br><b>Uzasadnienie:</b> Wniosek dotyczy pierwszej linii leczenia, co jest sprzeczne z zapisem ustawowym o RDTL, tj. „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ponieważ jest to technologia skuteczna w chorobie o bardzo złym rokowaniu, powinna być oceniona jej dostępność w ramach programu lekowego. | <b>Opinia Prezesa AOTMiT:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) <b>opiniuje negatywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD10: C34). Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana u pacjentów w IV stadium zaawansowania, ze zmianami przerzutowymi w kościach w ramach I linii leczenia w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. W ramach analizy skuteczności klinicznej atezolizumabu odnaleziono jedno randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na dłuższą o 2 miesiące medianę czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo i dłużą o miesiąc medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo. Odnalezione wytyczne wskazują na zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu karboplatiną i etopozydem jako jednej z opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu. Mając jednak na uwadze fakt, że w omawianym przypadku istnieją refundowane opcje terapeutyczne, które nie zostały wykorzystane, |

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                                       | Wskazanie                                                                                                                                              | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | finansowanie wnioskowanej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest nieuzasadnione i niezgodne z zapisami ustawy o świadczeniach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Durwalumab (Imfinzi®)</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku                                                               | W sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej      | <p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>rekomenduje rozważenie umieszczenia</b> w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durwalumab: produkt leczniczy Imfinzi, stosowany w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca powoduje wydłużenie przeżycia całkowitego. Pozytywne wyniki leczenia utrzymują się po 24 miesiącach od randomizacji. [Produkt leczniczy Imfinzi].</li> </ul> | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Stanowisko RP nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021 roku</p> | W sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” | <p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Imfinzi (durvalumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493, w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. (zażółcone). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Durwalumab jest lekiem zarejestrowanym do leczenia drobno i niedrobnokomórkowego raka płuc. Wniosek dotyczy leczenia zaawansowanego drobnokomórkowego płuc w schemacie z etopozydem i związkami platyny. Dostępne dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania wskazują na jego umiarkowaną</p>                                                                            | <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imfinzi, Durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 05000456031493, proponowana cena zbytu netto wynosi (zażółcone) zł w ramach programu lekowego „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach. Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na wynikach porów-</p> |

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                          | Wskazanie                                                                                                                                                                                | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                          | skuteczność leku (bezwzględne wydłużenie mediany przeżycia około 3 miesiące), przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Lek jest rekomendowany w najnowszych wytycznych klinicznych jak alternatywa do schematów z atezolizumabem. Finansowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z (zażółcone), dlatego konieczne jest dalsza redukcja ceny, a w związku z pozytywną decyzją dotyczącą finansowania atezolizumabu, wobec braku istotnych różnic pomiędzy tymi technologiami, (zażółcone). Podsumowując, mając na względzie ograniczone możliwości terapeutyczne u pacjentów z zaawansowanym rakiem drobnokomórkowym, wyniki badania klinicznego, najnowsze rekomendacje kliniczne, Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem znaczącej redukcji kosztu leczenia, (zażółcone).                                                                                                                | niania bezpośredniego durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (DUR + ETO + PT (CIS lub CAR) z chemioterapią etopozydem i pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (ETO + PT (CIS lub CAR) na podstawie randomizowanego badania CASPIAN. W badanej populacji terapia wykazuje istotną statystycznie wyższość w zakresie przeżycia całkowitego względem komparatora. Porównanie pośrednie z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (ATE + ETO + CAR) na podstawie randomizowanego badania IMpower133 wskazują na porównywalną skuteczność terapii durwalumabem i atezolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Przy czym należy mieć na uwadze różnice metodologiczne pomiędzy badaniami. Analizowana technologia wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym łącznie oraz 3-4 stopnia w porównaniu do komparatorów.                                                                                             |
| <b>Niwolumab (Opdivo®)</b>                                                                                           |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Opinia RP nr 70/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku<br><br>Opinia Prezesa AOTMiT nr 33/2020 z dnia 9 kwietnia 2020 roku | W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania | <b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34) w IV stopniu zaawansowania.<br><br><b>Uzasadnienie:</b> W Unii Europejskiej niwolumab nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, w 3 linii leczenia (po niepowodzeniu 2 linii chemioterapii. Brak jest badań dobrej jakości pozwalających jednoznacznie potwierdzić skuteczności niwolumabu w tym wskazaniu. Przestanki do podjęcia próby jego stosowania dają wyniki badania Checkmate-032, w którym u niewielkiego odsetka chorych udało się uzyskać częściową lub, bardzo rzadko, całkowitą odpowiedź na leczenie. Co jednak istotne mediana czasu jej trwania była stosunkowo długa. | <b>Opinia Prezesa AOTMiT:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><br><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę na ko- |

| Nr dokumentu i data wydania                                                                                     | Wskazanie                                                                                                                                                                 | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | nieczność monitorowania i ewaluacji efektów leczenia w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie dobro chorego oraz niepewność oszacowań wyników dostępnych badań, w każdym przypadku należy sprawdzić efekt użycia leku i porównać z wynikami dostępnych badań. Weryfikacja efektów leczenia będzie dawać możliwość optymalnego planowania leczenia w takich wyjątkowych przypadkach. Argumentem uzasadniającym opinię są wyniki otwartego badania klinicznego Check-Mate-032 odnalezionego w ramach oceny skuteczności klinicznej niwolumabu, uwzględniającego pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca - DRP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Pembrolizumab (Keytruda®)</b>                                                                                |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Opinia RP nr 124/2020 z dnia 15 maja 2020 roku<br><br>Opinia Prezesa AOTMiT nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 roku | W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia | <p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rak drobnokomórkowy płuca, po niepowodzeniu 2. Linii leczenia, jest chorobą o bardzo złym rokowaniu; od progresji choroby, po zakończeniu chemioterapii 2. linii, do zgonu mija zwykle mniej niż 3 miesiące. Terapia jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. [...] Mediana przeżycia uległa wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%).</p> | <p><b>Opinia Prezesa AOTMiT:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</b> ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia za zasadne. Wnioskowane wskazanie nie zostało oceniane przez <i>European Medicines Agency</i>, natomiast należy wskazać, że w czerwcu 2019 FDA zarejestrowało nowe wskazanie dla leku Keytruda - leczenie pacjentów z przerzutowym DRP, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po stosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny oraz po co najmniej jednej linii leczenia.</p> |

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie i etopozydzie. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Preparat Hetronifly® w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie i etopozydzie nie był dotychczas oceniany przez żadną Agencję, co ma prawdopodobnie związek z niedawną pozytywną opinią wydaną w dniu 19 września 2024 roku przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), zalecając dopuszczenie do obrotu serplulimabu pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®, przeznaczonego do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. *extensive-stage small-cell lung cancer*, ES-SCLC). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano 03 lutego 2025 roku.

Agencja NICE rozpoczęła ocenę serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w nieleczonym drobnokomórkowym raku płuca w rozległym stadium. Przewidywana data publikacji oszacowana jest na 18 września 2025 roku.

Tab. 33. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (produkt leczniczy Hetronifly®).

| Organizacja, rok (kraj)     | Wskazanie                                                                                              | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rozpoczęta ocena</b>     |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| NICE, 2025, Wielka Brytania | Serplulimab z karboplatiną i etopozydem w nieleczonym drobnokomórkowym raku płuca w rozległym stadium. | Agencja rozpoczęła ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej serplulimabu z karboplatiną i etopozydem w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nieleczonego drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. Przewiduje się, że temat ten będzie miał znaczenie dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, komisarzy i zdrowia publicznego, aby zapewnić realizację korzyści klinicznych, zajęcie się nierównościami w użytkowaniu i pomóc im w |

| Organizacja, rok (kraj) | Wskazanie | Treść i uzasadnienie                                                                                         |
|-------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |           | <p>jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS.</p> <p>Przewidywana data publikacji: 18 września 2025 roku.</p> |

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 roku, preparat leczniczy Hetronifly® nie jest refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. Obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenia drobnokomórkowego raka płuca w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.6. oraz w ramach katalogi chemioterapii dla raka płuca. W ramach programu lekowego finansowane są:

- przeciwciała monoklonalne przeciwko ligandowi PD-L1:
  - atezolizumab (Tecentriq®),
  - durwalumab (Imfinzi®).

Z kolei w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34 finansowane są:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan w formie wstrzyknięcia, winkrystyna, winorelbina.

## 4 Komparator

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

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

Dla omawianej interwencji (serplulimab - Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie i etopozydzie komparator stanowić będzie atezolizumab i durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią.

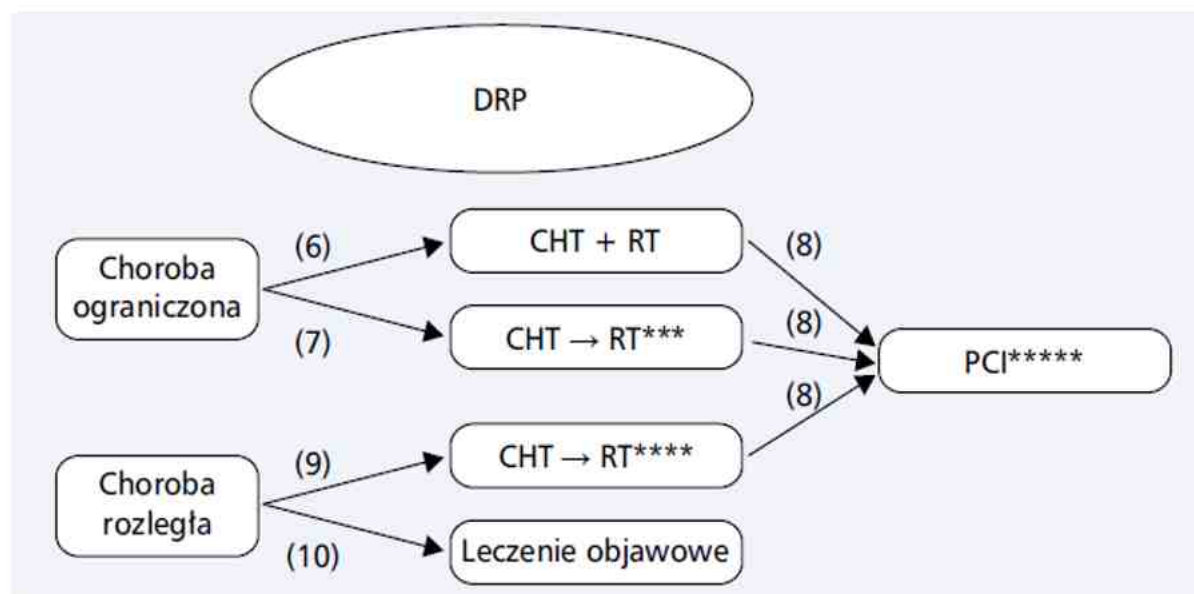
### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie obejmuje leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla serplulimabu w leczeniu skojarzonym we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich. Wybór odpowiedniego komparatora rozpoczęto od analizy wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz wytycznych międzynarodowych a następnie analizy programu lekowego B.6.

Poniżej przedstawiono schemat terapeutyczny drobnokomórkowego raka płuca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku, w podziale na stadium choroby ograniczonej i rozległej. Zgodnie ze schematem, do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym zaleca się skojarzenie chemoterapii i radioterapii u pacjentów wykazujących stan sprawności wg ECOG na poziomie 0-1, którzy mają ubytek masy ciała <10% wartości należnej i możliwe jest u nich objęcie zmiany nowotworowej polem napromieniowania. U pacjentów, którzy wykazują stan sprawności wg ECOG na poziomie 2-3, mają ubytek masy ciała >10% wartości należnej a objęcie zmiany nowotworowej polem napromieniania jest niemożliwe ze względu na jej zbyt duży rozmiar, zaleca się chemioterapię a następnie radioterapię, pod warunkiem, że chorzy odpowiadają na chemioterapię. Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego B.6. kwalifikują pacjentów w stadium zaawansowania klinicznego, tj. w stadium choroby rozległej (ang. *extensive-stage*) według klasyfikacji VASLG lub w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM i w związku z tym, żadna z interwencji zalecana w schemacie terapeutycznym raka płuca o ograniczonym stadium, nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Ryc. 7. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).



DRP - drobnokomórkowy rak płuca; RT - radioterapia; CHT - chemioterapia; PCI - elektywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po radiochemioterapii lub chemioterapii (ang. *prophylactic cranial irradiation*); \*\*\* tylko w odniesieniu do chorych z odpowiedzią na chemioterapię; \*\*\*\* tylko w odniesieniu do wybranych chorych z odpowiedzią na chemioterapię; \*\*\*\*\* tylko u chorych bez progresji w trakcie chemioterapii/chemioterapii + radioterapii.

(6) - stan sprawności na poziomie 0-1, ubytek masy ciała <10% wartości należnej, możliwość objęcia zmiany polem napromieniania; (7) - stan sprawności na poziomie 2-3, ubytek masy ciała >10% wartości należnej, niemożliwe objęcie zmiany polem napromieniania; (8) - u chorych z odpowiedzią po chemioterapii lub radiochemioterapii; (9) - stan sprawności na poziomie 0-2 i nieobecność przeciwwskazań nieonkologicznych; (10) - stan sprawności na poziomie 3-4 i obecność przeciwwskazań nieonkologicznych.

### Chemioimmunoterapia

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku jako standard leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stadium zaawansowania, uznają chemioterapię składającą się z cisplatyny i etopozydnu. Resekcję można rozważać jedynie u pacjentów z rakiem płuca w stopniu T1N0M0 i u niektórych w stopniu T2N0M0 (mniej niż 5% wszystkich chorych na drobnokomórkowego raka płuca). Pacjenci z rozległym stadium zaawansowania powinni zostać poddani schematom chemioterapii lub chemioimmunoterapii z udziałem atezolizumabu. U pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG na poziomie 0-2 i z nieobecnością przeciwwskazań nieonkologicznych wytyczne rekomendują stosowanie chemioterapii a następnie radioterapii jedynie w drugiej linii leczenia, jeśli pacjenci odpowiadają na chemioterapię. U pacjentów w rozległym stadium zaawansowania ze stanem sprawności wg ECOG na poziomie 3-4 i z obecnością przeciwwskazań nieonkologicznych zaleca się jedynie leczenie objawowe. Z kolei w przypadku pacjentów w trakcie stosowania chemioterapii lub chemioradioterapii, z odpowiedzią na leczenie i bez progresji choroby zaleca się elektywne napromienianie mózgowia oraz napromieniania klatki piersiowej (PTOK 2022). Wytyczne te odnajdują poparcie w stanowisku ekspertów z 2021 roku, które wymieniają chemioimmunoterapię opartą na atezolizumabie lub durwalumabie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie, jako nową metodę terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności (Krawczyk 2021). Co istotne, interwencja wnioskowana ma być stosowana w pierwszej linii leczenia a kryteria włączenia do programu lekowego B.6.

kwalifikują pacjentów w stanie sprawności na poziomie 0-1 wg ECOG i w związku z tym wymienione metody terapeutyczne, oprócz chemioterapii i immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia, nie będą stanowić komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Żadne ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej nie wymieniają leczenia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią jako pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Ma to najprawdopodobniej związek z wcześniejszą datą opublikowania wytycznych niż datą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (03 lutego 2025 roku). Wytyczne opracowane przez NCCN w 2025 roku u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania jako preferowany schemat terapeutyczny zalecają chemioterapię składającą się z karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem i atezolizumabem lub durwalumabem (NCCN 2025). Wytyczne NCI z 2025, NICE z 2025 i 2020 roku, ASCO z 2023 i ESMO z 2021 roku również zalecają w pierwszej linii leczenia skojarzenie immunoterapii z chemioterapią opartą na cisplatynie lub karboplatynie i etopozydzie. Na podstawie najnowszych wytycznych, skojarzenie atezolizumabu lub durwalumabu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie może stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej.

### *Chemioterapia*

W zidentyfikowanych wytycznych wymienia się także inne schematy leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, tj. skojarzenie karboplatyny lub cisplatyny z etopozydem, jako mniej preferowany schemat terapeutyczny lub skojarzenie karboplatyny lub cisplatyny z irynotekaniem, jako leczenie przydatne w pewnych okolicznościach. Co istotne, wartość chemioterapii z użyciem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z irynotekaniem w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania nie została potwierdzona w populacji europejskiej (PTOK 2022). Od wielu lat za standard leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stadium zaawansowania, uznaje się chemioterapię składającą się z cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu, więc chemioterapia może stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej.

Komparatorem dla interwencji wnioskowanej może być chemioterapia w schemacie skojarzonym karboplatyna + etopozyd. Należy podkreślić, że schemat ten został wybrany zgodnie z schematem ocenianym w badaniu rejestracyjnym ASTRUM-005, nie faworyzując karboplatyny nad cisplatyną. Zgodnie z wynikami metaanalizy obejmującej indywidualne dane pacjentów z czterech badań randomizowanych, w których 68% uczestników chorowało na rozsianą postać DRP, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią skojarzoną cisplatyną i etopozydem a schematem opartym na karboplatynie i etopozydzie. Odsetki odpowiedzi na leczenie były porównywalne (67% vs 66%), podobnie jak mediana czasu wolnego od progresji choroby (5,5 vs 5,3 miesiąca) oraz przeżycia całkowitego (9,6 vs 9,4 miesiąca) (Rossi 2012). W innym, randomizowanym badaniu fazy III, opublikowanym przez Okamoto i wsp. w 2007 roku oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu skojarzonego karboplatyny i etopozydu w porównaniu z cisplatyną i etopozydem u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o grupy niskiego ryzyka z ES-SCLC. Wśród 220 pacjentów poddanych randomizacji nie było istotnej różnicy w wynikach paliatywnych, wskaźniku odpowiedzi obiektywnej i OS między grupami (Okamoto 2007). Na tej podstawie można wnioskować, że wszystkie związki platyny są równie skuteczne w warunkach, w których są stosowane i mają podobne mechanizmy działania. Z klinicznego punktu widzenia stosowanie cisplatyny lub karboplatyny zależy

przede wszystkim od ogólnego stanu pacjenta. Karboplatyna jest preferowana u pacjentów w podeszłym wieku, o słabym stanie sprawności i z chorobami współistniejącymi, które mogą wykluczać stosowanie cisplatyny, takimi jak niewydolność nerek (Krzakowski 2019).

Ponadto, wytyczne w ramach dalszej terapii systemowej w II i kolejnych liniach, zalecają zastosowanie lurbinectedinu, topotekanu w formie doustnej lub dożyłnej, iryrotekanu, tarlatamabu-dllej a także niwolumabu lub pembrolizumabu, paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny, temozolomidu i doustnego etopozydu (NCCN 2025). Wytyczne NCI z 2025 roku zalecają także skojarzenie cisplatyny z iryrotekanem, ifosfamidem z cisplatyną i etopozydem, cyklofosfamidem z doksorubicyną i etopozydem, cyklofosfamidem z doksorubicyną, etopozydem i winkrystyną, cyklofosfamidem z etopozydem i winkrystyną oraz cyklofosfamidem z doksorubicyną i winkrystyną (NCI 2025). Spośród wymienionych, doustny topotekan, trilacyklib, temozolomid, lurbinectedin i tarlatamab-dllej nie są aktualnie refundowane w warunkach polskich w ramach wnioskowanego wskazania i nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej. Paklitaxel i gemcytabina są aktualnie refundowane ale w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i również nie będą stanowić komparatora. Pozostałe leki aktualne są finansowane w ramach Katalogu Chemioterapii, jednak wykorzystuje się je jedynie w szczególnych sytuacjach, u niewielkiej grupy pacjentów i najczęściej w II linii leczenia systemowego (niwolumab lub pembrolizumab są zalecane w dalszym leczeniu systemowym, jeśli pacjentów nie leczono wcześniej immunochemioterapią), stąd również nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Wytyczne ASCO i ESMO mówią także o trilacyklibie lub czynniku stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), które nie będą stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej, ponieważ nie są aktualnie refundowane w warunkach polskich oraz mogą być oferowane jedynie jako środki wspomagające szpik oraz zapobiegające toksyczności hematologicznej u pacjentów z nieleczonym lub wcześniej leczonym ES-SCLC, którzy są poddawani leczeniu chemioterapią lub chemioimmunoterapią (ASCO 2023).

Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem płuca w Polsce mogą liczyć na finansowanie leczenia w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Poniżej przedstawiono dostępność leków uwzględnionych w programie lekowym w ramach leczenia drobnokomórkowego raka płuca.

Tab. 34. Leki w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” - leczenie drobnokomórkowego raka płuca (Obwieszczenie MZ 2025).

|                       | I linia leczenia                                         | II linia leczenia | III i kolejna linia leczenia |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Inhibitory PD-L1/PD-1 | Atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem   | -                 | -                            |
|                       | Durwalumab w skojarzeniu z pochodną platyny i etopozydem | -                 | -                            |

Zgodnie ze wskazaniem, interwencja wnioskowana, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, miałyby być stosowane u wcześniej nieleczonych pacjentów w rozległym stadium zaawansowania choroby tj. w pierwszej linii leczenia. Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 w ramach leczenia pierwszej linii drobnokomórkowego raka płuca finansowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem oraz durwalumab w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyną lub karboplatiną) i etopozydem. Jak ustalono na podstawie polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, chemioterapia oparta na skojarzeniu karboplatyny i etopozydu oraz immunochemioterapia w pierwszej linii leczenia będą stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji.

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych w ocenie przeciwnowotworowych produktów leczniczych zaliczane jest przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i odsetek wyleczeń. W wyjątkowych i rzadkich przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być także czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do stwierdzonego niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów chorobowych, czas do progresji objawów (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od tego, który z punktów końcowych zostanie wybrani jako pierwszorzędowy, w ramach oceny skuteczności leczenia powinien być także raportowany odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) i odsetek stabilizacji nowotworu.

Aby zapewnić pacjentom szybki dostęp do nowych terapii w przypadku raka płuca, należy stosować alternatywne punkty końcowe, takie jak przeżycie wolne od progresji (PFS), które są zatwierdzone przez organy regulacyjne i umożliwiają ocenę korzyści klinicznych bez oczekiwania na dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS). W ramach badania ASTRUM-005, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zastosowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy a przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) jako drugorzędowy punkt końcowy. Oczekiwanie na wyniki OS może prowadzić do opóźnień w dostępie do nowych schematów leczenia, co negatywnie wpływa na stan pacjentów. W porównaniu z OS, zastępcze punkty końcowe oferują bardziej wykonalne pomiary korzyści klinicznej w ramach krótszego czasu trwania badania i mniejszych kohort pacjentów. Co więcej, wyniki PFS nie są zakłócane przez późniejsze leczenie (Clarke 2015).

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

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), definiowany jako czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny,

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowany jako czas od daty randomizacji do daty progresji choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny w przypadku braku progresji,
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), definiowany jako odsetek pacjentów, u których po co najmniej jednej wizycie wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), definiowany jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do daty udokumentowanej progresji lub śmierci w przypadku braku progresji choroby,
- jakość życia, rozumiana jako zmiana od wartości wyjściowej i czasu do pogorszenia wyników według kryteriów EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu bądź zaprzestania leczenia a także nieprawidłowości w ocenie parametrów życiowych, wyników badań laboratoryjnych i wynikach badania EKG.

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

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów. We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetrionifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) - ASTRUM-005.

Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

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

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Rak płuca jest jednym z poważniejszych zagrożeń zdrowotnych, głównie ze względu na to, że często jest diagnozowany w zaawansowanym stadium i charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, częstymi przerzutami oraz opornością na leczenie. Wskaźniki zapadalności (37/100 000), chorobowości (40/100 000) oraz śmiertelności (39/100 000) z powodu raka płuca w Polsce są wyższe niż średnie wartości dla Europy i świata. Dodatkowo, Polska notuje najwyższy wskaźnik zgonów związanych z rakiem płuca spośród wszystkich krajów europejskich (EIU 2020). Wysoka liczba nowych przypadków każdego roku sprawia, że rak płuca jest istotnym problemem społecznym i ekonomicznym. W Polsce, rak płuca wiąże się z większymi kosztami ekonomicznymi niż rak piersi, jelita grubego czy prostaty, uwzględniając zarówno koszty bezpośrednie związane z opieką zdrowotną, jak i pośrednie, takie jak utrata produktywności. Nowotwór ten powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością wśród wszystkich nowotworów złośliwych i generuje najwyższe koszty związane z niezdolnością do pracy, zaraz po raku piersi. Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium.

Podczas gdy drobnokomórkowy rak płuca o ograniczonym stadium (LS-SCLC) jest leczony radykalnie w celu całkowitego wyleczenia pacjenta, drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozległym (ES-SCLC) jest uważany za nieuleczalnego, a leczenie ma charakter jedynie paliatywny (Bebb 2023). Wybór metody leczenia drobnokomórkowego raka płuca zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, funkcji narządów oraz ogólnego stanu pacjenta. Do dostępnych metod leczenia należą: operacja chirurgiczna, radioterapia, chemioterapia, radiochemioterapia oraz chemioimmunoterapia. Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia w pierwszej linii u pacjentów z rozpoznaniem DRP w rozległym stadium jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021), schematy skojarzone karboplatyny lub cisplatyny i etopozydu nie są już schematami preferowanymi.

Substancją czynną leku Hetronifly® jest serplulimab - przeciwnowotworowe przeciwciało monoklonalne. Mechanizm działania opiera się na blokowaniu wiązania PD-1 do PD-L1 i PD-L2, potęgując odpowiedź komórek T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. W wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, stanowiąc nowy standard terapeutyczny w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca (tj. u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu rozległego stadium nowotworu).

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

Tab. 36. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium            | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)        | Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w postaci rozsianej (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Interwencja (I)      | Produkt leczniczy Hetronify® w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, stosowane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Komparator (C)       | <p><u>Zgodnie z badaniem klinicznym ASTRUM-005:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie.</li> </ul> <p><u>Zgodnie z zapisami w ramach programu lekowego B.6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji),</li> <li>durwalumab (w skojarzeniu z cisplatiną lub karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji).</li> </ul>                                                                                                                                       |
| Efekty zdrowotne (O) | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR),</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR),</li> <li>wskaźniki zgłaszane przez pacjentów dotyczące jakości życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.</li> </ul> |
| Typ badań (S)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne,</li> <li>przeglądy systematyczne</li> <li>w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Spis rycin

|                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1. Szacunkowa zapadalność na raka płuca w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako standaryzowany wiekowo współczynnik dla obu płci i wszystkich grup wiekowych łącznie (IARC 2024).....                                | 21 |
| Ryc. 2. Lata życia utracone z powodu chorób nowotworowych, na postawie wskaźnika DALY (ang. <i>Disability adjusted life year</i> ) według danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (PTOK 2014). ....         | 28 |
| Ryc. 3. Lata życia utracone z powodu nowotworu płuca na postawie wskaźnika DALY (ang. <i>Disability adjusted life year</i> ) (na 100 tys. mieszkańców) w Europie w latach 1990-2017 (Obarska 2020).....                      | 29 |
| Ryc. 4. Lata życia skorygowane niesprawnością na podstawie wskaźnika DALY (ang. <i>Disability adjusted life year</i> ) (na 100 tys. mieszkańców) dla pięciu najczęściej występujących nowotworów w Polsce) (PKMP 2021). .... | 30 |
| Ryc. 5. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii klinicznej (PTOK 2022). ....                                                                                     | 34 |
| Ryc. 6. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).....                                             | 41 |
| Ryc. 7. Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).....                                             | 87 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1. Podział raka płuca zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz ICD-11 (ICD-10 2019, ICD-11 2022).....                                                                                                         | 13 |
| Tab. 2. Przykłady objawów paranowotworowych występujących w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca (Jassem 2021). ....                                                                                                                                                  | 17 |
| Tab. 3. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024). ....                        | 19 |
| Tab. 4. Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca (ICD-10: C33-C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (IARC 2024). ....                                      | 19 |
| Tab. 5. Jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia chorobowość na nowotwór oskrzela i płuca (ICD-10: C34), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2022 roku (KRN 2024). ....                 | 20 |
| Tab. 6. Liczba pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (AWA Tecentriq).....                                                                                                   | 21 |
| Tab. 7. Liczba nowych przypadków i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) na świecie i w Europie w 2022 roku (IARC 2024).....                                                                                                                                     | 22 |
| Tab. 8. Wskaźnik zapadalności i umieralności z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34), standaryzowany względem wieku w populacji światowej (Sung 2021).....                                                                                                                | 22 |
| Tab. 9. Porównanie standaryzowanych wskaźników epidemiologicznych w 11 państwach Unii Europejskiej na podstawie raportu <i>The Economist Intelligence</i> (EUI 2020).....                                                                                               | 23 |
| Tab. 10. Liczba nowych przypadków i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w 2022 roku (IARC 2024).....                                                                                                                                                  | 24 |
| Tab. 11. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka tchawicy i płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2015-2021 (KRN 2024). ....                                                                                                                                       | 24 |
| Tab. 12. Rozkład liczby zachorowań z rozróżnieniem na stopień zaawansowania raka płuca (ICD-10: C33-C34) w Polsce w latach 2010-2012 (MPZ).....                                                                                                                         | 25 |
| Tab. 13. Porównanie lata życia utraconych z powodu choroby nowotworowej na podstawie standaryzowanego wskaźnika DALY (ang. <i>Disability adjusted life year</i> ) w 11 krajach Unii Europejskiej według raportu <i>The Economist Intelligence Unit</i> (EUI 2020). .... | 29 |
| Tab. 14. Koszty bezpośrednie przeznaczone na opiekę nad pacjentem z rozpoznaniem DRP (Enstone 2018).....                                                                                                                                                                | 31 |
| Tab. 15. Liczba dni absencji chorobowej i wydanych zaświadczeń lekarskich dla rozpoznania C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) (ZUS 2019). ....                                                                                                                     | 32 |
| Tab. 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2019). ....                                                                                                                                                     | 32 |
| Tab. 17. Badania obrazowe wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (PTOK 2022, Jassem 2021). ....                                                                                                                                                                        | 36 |
| Tab. 18. Badania endoskopowe wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (PTOK 2022, Jassem 2021, Krawczyk 2015).....                                                                                                                                                       | 37 |

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 19. Klasyfikacja zaawansowania zmian nowotworowych w oparciu o skalę TNM, zgodnie z klasyfikacją <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021). | 38 |
| Tab. 20. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją <i>Union for International Cancer Control</i> (UICC) z 2017 roku (PTOK 2022, Jassem 2021) - wersja 8 klasyfikacji TNM.          | 39 |
| Tab. 21. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.                                                                         | 47 |
| Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - serplulimab (ChPL Hetronifly).   | 59 |
| Tab. 23. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - karboplatyna (ChPL Carbomedac).  | 60 |
| Tab. 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu do leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania - etopozyd (ChPL Etopozyd Accord). | 61 |
| Tab. 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.                                                                                                                                | 61 |
| Tab. 26. Zalecane modyfikacje leczenia (ChPL Hetronifly).                                                                                                                                        | 62 |
| Tab. 27. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hetronifly* w badaniu ASTRUM-005 (ChPL Hetronifly).                                                                    | 64 |
| Tab. 28. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania karboplatyny w Polsce (Obwieszczenie MZ 2025).                                                                                            | 73 |
| Tab. 29. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania etopozydu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2025).                                                                                               | 75 |
| Tab. 30. Wnioskowany sposób finansowania.                                                                                                                                                        | 76 |
| Tab. 31. Wnioskowane wskazanie.                                                                                                                                                                  | 76 |
| Tab. 32. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii wykorzystywanych w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca.                                                  | 79 |
| Tab. 33. Rekomendacje zagranicznych Agencji HTA dotyczące serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (produkt leczniczy Hetronifly®).                                                | 84 |
| Tab. 34. Leki w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” - leczenie drobnokomórkowego raka płuca (Obwieszczenie MZ 2025). | 89 |
| Tab. 35. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.                                                                | 93 |
| Tab. 36. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.                                                                                                                                                    | 95 |

## Piśmiennictwo

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020_033<br>Opinia<br>Prezesa       | Opinia nr 33/2020 z dnia 9 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/060/REK/rdtl_33_2020_opdivo_zaczernienia.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/060/REK/rdtl_33_2020_opdivo_zaczernienia.pdf</a>    |
| 2020_033<br>Rekomendacja<br>Prezesa | Rekomendacja nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/REK/RP_33_2020_Tecentriq.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/REK/RP_33_2020_Tecentriq.pdf</a>                                                                                                                                                                         |
| 2020_033<br>Stanowisko RP           | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/SRP/U_23_169_200608_s_3_3_Tecentriq_atezolizumab_w_ref.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/SRP/U_23_169_200608_s_3_3_Tecentriq_atezolizumab_w_ref.pdf</a>                                                                                                                                                     |
| 2020_049<br>Opinia<br>Prezesa       | Opinia nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/REK/rdtl_31_2020_%20tecentriq.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/REK/rdtl_31_2020_%20tecentriq.pdf</a>                                                                                          |
| 2020_049<br>Opinia<br>RP            | Opinia Rady Przejrzystości nr 65/2020 z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD-10: C34) - leczenie w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/ORP/u_12_93_200323_o_6_5_tecentriq_atezolizumab_rdtl_zacz.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/049/ORP/u_12_93_200323_o_6_5_tecentriq_atezolizumab_rdtl_zacz.pdf</a> |
| 2020_056<br>Opinia<br>Prezesa       | Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/REK/rdtl_56_2020_keytruda_mkp_zaczerniona.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/REK/rdtl_56_2020_keytruda_mkp_zaczerniona.pdf</a>                                                    |
| 2020_070<br>Opinia<br>RP            | Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/060/ORP/U_14_99_200406_o_7_0_Opdivo_nivolumab_RDTL.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/060/ORP/U_14_99_200406_o_7_0_Opdivo_nivolumab_RDTL.pdf</a>                                                              |
| 2020_124<br>Opinia<br>RP            | Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/ORP/U_21_157_200525_o_124_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/ORP/U_21_157_200525_o_124_Keytruda_pembrolizumab_RDTL.pdf</a>                                                 |
| 2021_097<br>Rekomendacja<br>Prezesa | Rekomendacja nr 97/2021 z dnia 27 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/REK/2021_07_27_BP_RP_9_7_2021_Imfinzi_czarna_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/REK/2021_07_27_BP_RP_9_7_2021_Imfinzi_czarna_REOPTR.pdf</a>                                                                                              |
| 2021_097<br>Stanowisko RP           | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2021 z dnia 26 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/SRP/U_31_202_26072021_s_97_Imfinzi_durvalumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/SRP/U_31_202_26072021_s_97_Imfinzi_durvalumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf</a>                                                                                                       |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2021_119 Opinia RP   | Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.<br><a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf</a>                                                                                                                                                                                                                         |
| Aarts 2015           | Aarts MJ, Aerts JG, Van Den Borne BE i wsp. Comorbidity in Patients With Small-Cell Lung Cancer: Trends and Prognostic Impact. 2015, Clin Lung Cancer, 16, 282-91                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Aktas 2016           | Aktas G, Kus T, Kalender ME i wsp. Survival analysis in second-line and third-line chemotherapy with irinotecan followed by topotecan or topotecan followed by irinotecan for extensive-stage small-cell lung cancer patients: a single-center retrospective study. Onco targets Ther 2016;9;1921-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alberg 2003          | Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123 (1 Suppl): 21S-49S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alvarado-Luna 2016   | Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now?-a review. 2016, Transl Lung Cancer Res, 5, 26-38.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| AOTMiT 2016          | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ASCO 2023            | Humera Khurshid et al. Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. JCO 41, 5448-5472(2023).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| AWA Tecentriq        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna, OT.4331.6.2020. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/031/AWA/31_awa_ot_4331.6.2020_tecentriq_drp_bip.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/031/AWA/31_awa_ot_4331.6.2020_tecentriq_drp_bip.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.] |
| Bebb 2023            | Bebb DG, Murray C, Giannopoulou A i wsp. Symptoms and Experiences with Small Cell Lung Cancer: A Mixed Methods Study of Patients and Caregivers. 2023, Pulm Ther, 9, 435-450.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bernhardt 2016       | Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. 2016, Cancer Treat Res, 170, 301-22.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cancer Net 2023      | Cancer.net. <a href="https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics">https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Chen 2008            | Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. 2008, Reviews on environmental health 23 (4): 243-249.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ChPL Carbomedac      | <a href="https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Poland/Carbomedac-spc-pl.pdf">https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Poland/Carbomedac-spc-pl.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ChPL Etopozyd Accord | <a href="https://www.accord-healthcare.com/pl/system/files/downloadable-material/Etopozyd%20Accord_20mg_ml_SmPC_0.pdf">https://www.accord-healthcare.com/pl/system/files/downloadable-material/Etopozyd%20Accord_20mg_ml_SmPC_0.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ChPL Hetronifly      | European Medicines Agency (EMA). <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Clarke 2015          | Clarke JM, Wang X, Ready NE. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? Translational Lung Cancer Research 2015;4:804.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Coutinho 2019        | Coutinho AD, Shah M, Lunacsek OE i wsp. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with small cell lung cancer progressing after 2 lines of therapy. 2019, Lung Cancer, 127, 53-58.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dela Cruz 2011       | Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthey RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med 2011; 32: 605-644.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Demedts 2010         | Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J. 2010 Jan;35(1):202-15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Dingemans 2021       | Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A. i wsp. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). 2021, Ann Oncol, 32, 839-853.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Duma 2019            | Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2019 Aug;94(8):1623-1640.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Dylewska 2016        | Dylewska M, Mikułowska M. Nowak S i wsp. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016, Warszawa, listopad 2016.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EIU 2020            | The Economist Intelligence, Breathing in a new era: a comparative analysis of lung cancer policies across Europe, 2020.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Enstone 2018        | Enstone A, Greaney M, Povsic M i wsp. The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2018;2(2):125-139.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Eskandar 2015       | Eskandar A, Ahmed A, Daughtey M i wsp. Racial and sex differences in presentation and outcomes of small cell lung cancer in the United States: 1973 to 2010. <i>Chest</i> . 2015;147(4): e164-e165.                                                                                                                                                                                                         |
| ESMO 2021           | Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A et al; ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2021 Jul;32(7):839-853.                                                                                                                                                                                            |
| Fried 2004          | Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2004; 22(23): 4837-4845.                                                                                                                                                                             |
| García-Campelo 2023 | Garica-Campelo R, Sullivan I, Arriola E i wsp. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). 2023, <i>Clin Transl Oncol</i> , 25, 2679-2691.                                                                                                                                                                                                |
| Gazdar 2017         | Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. 2017, <i>Nat Rev Cancer</i> , 17, 725-737.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| GLOBOCAN 2012       | Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <a href="http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx">http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                           |
| GLOBOCAN 2024       | Bray F, Laversanne M, Sung H i wsp. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2024 May-Jun;74(3):229-263.                                                                                                                                                                                           |
| Goldman 2021        | Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021; 22(1): 51-65.                                              |
| Grant 2013          | Grant M, Sun V, Fujinami R i wsp. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. <i>Oncology Nursing Forum</i> 2013;40:337-46.                                                                                                                                                                                                                            |
| GUS 2020            | Strona Głównego Urzędu Statystycznego - Sytuacja demograficzna Polski do 2020 r. Zgony i umieralność. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2020-roku-zgony-i-umieralnosc,46,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2020-roku-zgony-i-umieralnosc,46,1.html</a> [dostęp: 24.04.2025 r.] |
| IARC 2024           | Estimated number of deaths in 2022, worldwide, both sexes, all ages. <a href="https://gco.iarc.fr/today/online-analysis">https://gco.iarc.fr/today/online-analysis</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                              |
| ICD-10 2019         | ICD-10 Version 2019. <a href="https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2">https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C94.2</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ICD-11 2022         | ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022) <a href="https://icd.who.int/browse11/l-m/">https://icd.who.int/browse11/l-m/</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                  |
| Infarma 2014        | Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Jassem 2014         | Jassem J, Przewoźniak K, Zatoński W. Tobacco control in Poland - successes and challenges. <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2014; 3: 280-285.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Jassem 2021         | Jassem JG. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków; 2021.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Jonas 2021          | Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM i wsp. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA</i> . 2021; 325(10): 971-987                                                                                                                                                                            |
| Kalemkerian 2017    | Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in Small Cell Lung Cancer. <i>Hematol Oncol Clin North Am</i> . 2017;31(1):143-156.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kang 2012           | Kang S, Koh ES, Vinod SK i wsp. Cost analysis of lung cancer management in South Western Sydney. 2012, <i>J Med Imaging Radiat Oncol</i> , 56, 235-41.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Karve 2014          | Puglisi Karve SJ, Price GL, Davis KL i wsp. Comparison of demographics, treatment patterns, health care utilization, and costs among elderly patients with extensive-stage small cell and metastatic non-small cell lung cancers. 2014, <i>BMC Health Serv Res</i> , 14, 555.                                                                                                                               |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Khakwani 2014         | Khakwani A, Rich AL, Tata LJ i wsp. Small-cell lung cancer in England: trends in survival and chemotherapy using the National Lung Cancer Audit. 2014, PLoS One, 9, e89426.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kirk 2022             | Kirk NA, Kim KB, Park KS. Effect of chromatin modifiers on the plasticity and immunogenicity of small-cell lung cancer. 2022, Exp Mol Med, 54, 2118-2127.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Klautke 2008          | Klautke G, Sauer R, Fietkau R. Combined Treatment Modality in Small Cell Lung Cancer. Strahlentherapie Und Onkologie. 2008;184(2):61-66.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Krawczyk 2015         | Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski Ł i wsp. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Krawczyk 2021         | Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R i wsp. Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca - stanowisko ekspertów. Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| KRN 2013              | <a href="https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa">https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa</a><br>[dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| KRN 2019              | Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Warszawa 2019. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| KRN 2024              | <a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Krzakowski 2019       | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kurup 2004            | Kurup A, Hanna NH. Treatment of small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;52(2):117-126.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mansfield 2018        | Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 379(23): 2220-2229,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Misja Rak Płuca 2024  | Dokument kierunkowy, Misja Rak Płuca 2024. Polska Grupa Raka Płuca, 2024, wydanie I. <a href="https://zdrowie.pap.pl/sites/default/files/202411/Dokument-kierunkowy-Misja-Rak-Pluca-2024-2034_www_fin.pdf">https://zdrowie.pap.pl/sites/default/files/202411/Dokument-kierunkowy-Misja-Rak-Pluca-2024-2034_www_fin.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Modlińska 2016        | Modlińska A, Kowalczyk A. Rak płuca - epidemiologia, obraz kliniczny oraz społeczne następstwa choroby. Psychoonkologia 2016; 20 (2): 57-65.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| MPZ                   | Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| NCCN 2025             | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025 – January 13, 2025. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NCI 2025              | National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. <a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_124">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_124</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| NFZ 2019              | Narodowy Fundusz Zdrowia. Portal Statystyki NFZ. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NICE 2020             | Technology appraisal guidance. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta638">https://www.nice.org.uk/guidance/ta638</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| NICE 2024             | NICE guideline [NG122]. Lung cancer: diagnosis and management. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng122">https://www.nice.org.uk/guidance/ng122</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| NICE 2025             | Technology appraisal guidance. Durvalumab with etoposide and either carboplatin or cisplatin for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1041">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1041</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| NICE NLCA             | National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treatment for lung cancer. <a href="https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-lung-cancer/ch4-treatment-for-lung-cancer">https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-lung-cancer/ch4-treatment-for-lung-cancer</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                                                                                      |
| Obarska 2020          | Obarska I, Kowalski DM. Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca - szansa pacjentów na dłuższe życie. HealthCare System Navigator, Warszawa 2020.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Obwieszczenie MZ 2025 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r</a> [dostęp: 24.04.2025 r.] |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okamoto 2007           | Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H i wsp. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. <i>Br J Cancer</i> . 2007;97(2):162-9.                                                                                                 |
| Peters 2016            | Peters S, Bexelius C, Munk V i wsp. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Cancer treatment reviews</i> 2016;45:139-162.                                                                                                                                                         |
| Peto 2000              | Peto R, Darby S, Deo H i wsp. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. <i>BMJ</i> 2000; 321: 323-329.                                                                                                                                                                               |
| PKMP 2021              | <a href="http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf">http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf</a> [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                                                          |
| PTOK 2022              | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract</i> . 2022; 18.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Puglisi 2010           | Puglisi M, Dolly S, Faria A i wsp. Treatment options for small cell lung cancer - do we have more choice? <i>Br J Cancer</i> . 2010;102(4):629-638.                                                                                                                                                                                                                            |
| Rossi 2012             | Rossi A, Di Maio M, Chiodini P i wsp. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS metaanalysis of individual patient data. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30(14):1692-8.                                                                                                                                             |
| Rozporządzenie MZ 2021 | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. |
| Rzyman 2018            | Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R i wsp. Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. <i>Adv Respir Med</i> . 2018; 86(1): 53-74.                                                                                                                                                                                            |
| Schneider 2011         | Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2011; 9(10): 1132-1139,                                                                                                                                                                                                                                     |
| Schwendenwein 2021     | Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N i wsp. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. 2021, <i>Mol Ther Oncolytics</i> , 20, 470-483.                                                                                                                                                                                               |
| SEER 2016              | Howlander N, Noone AM, Krapcho M i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <a href="https://seer.cancer.gov/csr/1975-2017/">https://seer.cancer.gov/csr/1975-2017/</a> , based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. [dostęp: 24.04.2025 r.]                                         |
| Shao 2019              | Shao C, He J, Kachroo S i wsp. Chemotherapy treatments, costs of care, and survival for patients diagnosed with small cell lung cancer: A SEER-Medicare study. <i>Cancer Med</i> . 2019 Dec;8(18):7613-7622.                                                                                                                                                                   |
| Slotman 2007           | Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2007; 357(7): 664-672,                                                                                                                                                            |
| Soriano 2019           | Soriano LC, Zong J, Garcia Rodriguez LA. Feasibility and validity of The Health Improvement Network database of primary care electronic health records to identify and characterize patients with small cell lung cancer in the United Kingdom. <i>BMC Cancer</i> , 2019 Jan 21;19(1):91.                                                                                      |
| Sung 2021              | Sung H, Ferlay J, Siegel RL i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2021;71(3):209-249.                                                                                                                                                                       |
| Szczeklika 2023        | Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Medycyna praktyczna</i> . <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1</a> . [dostęp: 24.04.2025 r.]                                                                                                                                  |
| Tufman 2022            | Tufman A, Redmond K, Giannopoulou A i wsp. Patient perception of burden of disease and treatment preferences in non-small cell lung cancer: Results from a European survey. <i>Lung Cancer</i> 2022;168:59-66.                                                                                                                                                                 |
| Wang 2017              | Wang S, Tang J, Sun T i wsp. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. <i>Sci Rep</i> . 2017 May 2;7(1):1339.                                                                                                                                                                         |
| Wang 2023              | Wang Y, Du J, Gao Z i wsp. Evolving landscape of PD-L2: bring new light to checkpoint immunotherapy. 2023, <i>Br J Cancer</i> , 128, 1196-1207.                                                                                                                                                                                                                                |

- Wood 2019** Wood R, Taylor-Stokes G. Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. BMC Cancer 2019;19:214.
- Yanyan 2020** Yanyan H, Dandan L, Lianhong L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. 2020, Am J Cancer Res, 10, 727-742.
- ZUS 2019** Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <https://psz.zus.pl/> [dostęp: 24.04.2025 r.]