



CERTARA

INAR

Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) Analiza problemu decyzyjnego

Wykonawca:

Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Postępu 14, 02-676
Warszawa
Polska

Kraków, maj/czerwiec 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company

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

Zlecniodawca	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	Postępu 14, 02-676 Warszawa https://www.astrazeneca.pl/
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Maj/czerwiec 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Eksperci kliniczni

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii mającymi doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce [54]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe, dane osobowe) dołączono do kalkulatora analizy wpływu na budżet (plik *BIA_Imfinzi_DRP_FV.xlsm*).

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę *AstraZeneca Pharma Poland SP. z o.o.* Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	5
Wstęp	8
Cel i metodyka analizy	8
Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, którego dotyczy wnioszek refundacyjny (PICOS+)	9
1. Problem zdrowotny	11
1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego	11
1.2. Etiologia i patogenez	17
1.3. Rozpoznanie	18
1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie	21
2. Epidemiologia	23
2.1. Polskie dane epidemiologiczne	23
2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne	26
3. Populacja	29
3.1. Populacja docelowa (wnioskowane wskazanie)	29
3.2. Liczebność populacji docelowej	31
3.3. Obciążenie chorobą	32
3.3.1. Kwestionariusze oceny jakości życia	38
4. Aktualne postępowanie medyczne	40
4.1. Przegląd wytycznych klinicznych	41
4.1.1. Polskie wytyczne kliniczne	42
4.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne	45
4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	54
4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne	56
5. Interwencja	62
5.1. Informacje o ocenianej interwencji	63
5.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
6. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)	70
6.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	70
7. Istotne punkty końcowe	72

8. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych	76
9. Zakres i kierunki analiz	77
9.1. Zakres raportu HTA – główne założenia	77
9.2. Zakresy poszczególnych analiz	77
10. Piśmiennictwo	80
11. Spis tabel, rysunków i wykresów	88
12. Załączniki	90
12.1. Opis rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	90
12.2. Dodatkowe informacje dotyczące ocenianej interwencji.....	91
12.3. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych.....	96
12.3.1. PTOK 2022 [85].....	96
12.3.2. NCCN 2025 [67]	96
12.3.3. NCI 2025 [59, 69].....	97
12.3.4. ASCO 2024 [8, 51].....	97
12.3.5. SOEM 2022 [38, 48]	98
12.3.6. ESMO 2021 [24].....	98
12.4. Opis stosowanych skali i kwestionariuszy	100
12.4.1. Skala ECOG i skala Karnowsky	100
12.4.2. Kwestionariusze oceny jakości życia.....	101
12.5. Załącznik do obwieszczenia MZ [78]	104

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	Standaryzowany wiekiem wskaźnik zapadalności (ang. <i>age standardised incidence rate</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
BIA	Analiza wpływu na budżet
BICR	Niezależny zaślepiiony centralny zespół oceniający (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CAE	Chemioterapia trójkowa z udziałem cyklofosfamid, doksorubicyny i etopozyny
CAV	Chemioterapia trójkowa z udziałem cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny
CCOP-LCDSG	Kanada, <i>Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care and by the Lung Cancer Disease Site Group</i>
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canada's Drug Agency</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete response</i>)
CRT	Chemioradioterapia (ang. <i>chemoradiotherapy</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Duration of Response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
DUR	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECIS	Europejski System Informacji o Nowotworach (ang. <i>European Cancer Information System</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska organizacja na rzecz badań i leczenia raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)
EORTC QLQ-LC13	Kwestionariusz oceny jakości życia dla modułu dot. raka płuc (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—13-item lung cancer module</i>)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 3 Dimensions (5D), 3 Levels (3L)</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)

ES-SCLC	Rozległa postać (stadium) drobnokomórkowego raka płuca (ang. <i>extensive-stage disease small-cell lung cancer</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Niemcy, <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GTIN	Globalny numer jednostki handlowej (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HR	Iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSE	Irlandia, <i>Health Service Executive</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
ICUR	Wskaźnik inkrementalnej użyteczności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
KE	Schemat leczenia oparty na karboplatynie i etopozydzie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LS-SCLC	Ograniczona postać (stadium) drobnokomórkowego raka płuca (ang. <i>limited-stage disease small-cell lung cancer</i>)
MCBS	Skala nasilenia korzyści klinicznych ESMO (ang. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
MSAC	Australia, <i>Medical Services Advisor Committee</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	Irlandia, <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHCPRC	<i>National Health Commission of the People's Republic of China</i>
NICE	Wielka Brytania, <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australia, <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCI	Elektywne napromieniowanie ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PE	Schemat leczenia oparty na cisplatynie i etopozydzie
PET-CT	Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PHARMAC	Nowa Zelandia, <i>Te Pātaka Whaioranga – Pharmac</i>

PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PLN	Złoty, podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PoChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPPM	Miesięczne koszty na pacjenta (ang. <i>Per patient per month</i>)
PROs	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Skala ogólnego stanu sprawności (ang. <i>Performance Status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Radiogram klatki piersiowej
RTM	Odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>Rate of Tumour Stabilisation</i>)
SABR	Stereotaktyczna radioterapia ciała (ang. <i>stereotactic ablative radiotherapy</i>)
SBRT	Stereotaktyczna radioterapia ciała (ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>)
SCLC	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>small cell lung cancer</i>)
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SIADH	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion</i>)
SMC	Szkocja, <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech najistotniejszych cech w rozwoju choroby nowotworowej: T - wielkości guza pierwotnego (ang. <i>tumor</i>), N - obecności (lub braku) przerzutów w węzłach chłonnych (ang. <i>nodes</i>), M - obecności (lub braku) przerzutów odległych (<i>metastases</i>).
TRT	Radioterapia klatki piersiowej (ang. <i>thoracic RT</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>Time To Progression</i>)
USD	Dolar amerykański (ang. <i>The United States dollar</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN (ZIN)	Holandia, <i>Zorginstituut Nederland</i> , (ang. <i>Care Institute Netherlands</i>)

Wstęp

Cel i metodyka analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab, DUR) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [84]. Zleceniodawca wnioskuje o dodanie wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Imfinzi do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.6.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP (stopień I-III), u których nie doszło do progresji choroby po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (ze stopniem sprawności 0-1 wg Zubroda-WHO lub ECOG) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla durwalumabu. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Imfinzi [17] oraz kryteriami do proponowanego programu lekowego [84].

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) wyróżnia się na tle innych typów histologicznych specyficznymi cechami biologicznymi i klinicznymi, takimi jak szybkie tempo wzrostu guza, wczesna skłonność do przerzutów, wysoka aktywność proliferacyjna oraz pierwotna wrażliwość na chemioterapię i radioterapię [76]. **Jest bardzo agresywnym nowotworem cechującym się złym rokowaniem, uzależnionym od stopnia zaawansowania choroby, który jest najczęściej rozpoznawany w stadium uogólnienia.** U pacjentów z postacią ograniczoną odsetek 3-letnich przeżyć wynosi 15-25%, a u chorych z postacią rozległą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości [2, 76].

Aktualnie w Polsce podstawową metodą leczenia DRP jest chemioterapia (ChT). U chorych z ograniczoną postacią DRP (I-III stopień wg klasyfikacji TNM) zaleca się zastosowanie równoczesnej chemioterapii z radioterapią klatki piersiowej (RT). Jeżeli radioterapii nie można rozpocząć równocześnie z ChT należy ją wdrożyć nie później niż z drugim cyklem chemioterapii [85]. **Pacjenci z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po CRT nie mają aktualnie dostępu do aktywnego leczenia** – we wnioskowanym wskazaniu nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna [77]. Postępowaniem stanowiącym aktualną polską praktykę kliniczną jest jedynie aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia – placebo). Wobec powyższego, odpowiednim komparatorem dla durwalumabu (przyjętym do raportu HTA) jest placebo (potwierdzone opinią eksperta klinicznego [54]).

Brak dostępnych opcji leczenia powoduje, że pacjenci pozostają w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej. Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że problemem i palącym wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje dostęp do nowoczesnych terapii w praktyce oraz przestrzeganie standardów klinicznych [75, 109]. Wybór populacji docelowej jest zatem odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią

DRP, którzy po zastosowaniu chemioradioterapii (CRT) nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczenia (immunoterapii) i muszą mierzyć się ze znacznym obciążeniem wynikającym z braku leczenia, postępującej choroby nowotworowej, a także z istotnie obniżoną jakością życia. Warto zauważyć, że celem terapii DRP w ograniczonym stadium jest uzyskanie trwałej remisji, a potencjalnie – wyleczenia choroby, natomiast w przypadku progresji do stadium rozległego, leczenie ma już wyłącznie charakter paliatywny [7, 68]. Zastosowanie zatem terapii konsolidującej na wczesnym etapie (w postaci ograniczonej) może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby oraz progresji do stadium rozległego.

Oceniana interwencja – durwalumab – jest pierwszą oraz jedyną terapią celowaną możliwą do zastosowania w leczeniu ograniczonej postaci DRP po zastosowanej wcześniejszej chemioradioterapii. Produkt leczniczy Imfinzi został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu w grudniu 2024 r. w Stanach Zjednoczonych [36] oraz w marcu 2025 r. w Europie [49]. Ze względu na wykazaną wysoką skuteczność w badaniu rejestracyjnym ADRIATIC [18], **leczenie konsolidujące durwalumabem ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii.**

Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z uzyskania dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej (NCCN 2025 [67], NCI 2025 [69], ASCO 2024 [8]). **Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych stanowi ważną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.**

Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, którego dotyczy wnioszek refundacyjny (PICOS+)

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4], w schemacie PICOS+, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Określając poszczególne elementy PICOS+ przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [95, 113] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii mającymi doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce [54].

Poniżej podsumowano problem decyzyjny w formie tabelarycznej zgodnie ze schematem PICOS+.

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA

Parametr	Opis
Populacja (wnioskowane wskazanie)	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [84].
Wnioskowana interwencja	Produkt leczniczy Imfinzi (substancja czynna: durwalumab) podawany w monoterapii jako leczenie konsolidujące w dawkowaniu zgodnym z ChPL [17] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [84]. Zalecana dawka durwalumabu podawanego w monoterapii to 1 500 mg co 4 tyg. w infuzji dożylniej.
Komparator	Placebo
Istotne punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): ■ przeżycie całkowite (OS) ■ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ■ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); ■ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); ■ poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR); stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD) ■ przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2); ■ czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM); ■ zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej; ■ efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta dotyczące jakości życia i objawów choroby (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13); ■ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane: ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, 3-4 stopnia nasilenia, prowadzące do przerwania leczenia, prowadzące do zgonu; poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, ekspozycja na badane leczenie). Punkty końcowe kluczowe do oceny efektywności kosztów w ramach analizy ekonomicznej (AE): ■ koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY), ■ inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR), ■ koszt inkrementalny. Punkty końcowe kluczowe do oceny wpływu na system ochrony zdrowia w ramach analizy wpływu na budżet (BIA): ■ całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym, ■ koszt inkrementalny.
Rodzaj i typ włączonych badań	Do analizy włączone zostaną dowody naukowe najwyższej jakości. W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych. Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników). Badania pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach publikacje w formie niepełnotekstowej lub <i>data on file</i> (w przypadku dodatkowych dowodów istotnych dla przedmiotowego problemu decyzyjnego).
Inne	Publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach także w innych.

1. Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 **nowotwory złośliwe oskrzela i płuca** oznaczone są kodem C34 [45], a według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 [47].

Tabela 2. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 [45]

ICD-10 [45]	Rozpoznanie
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
ICD-11 [47]	Rozpoznanie
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	<u>Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc</u>
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

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Definicja

Rak płuca to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli lub pęcherzyków płucnych. W zależności od rodzaju komórek nowotworowych wyróżnia się [89]:

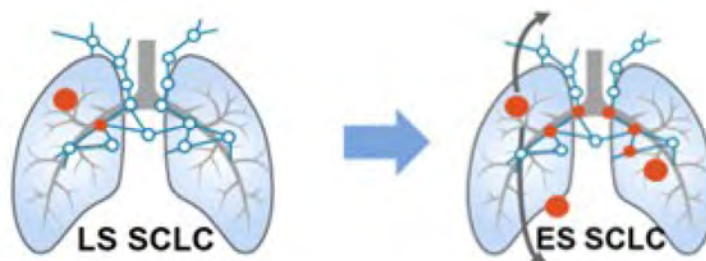
- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP);
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP).

Drobnokomórkowy rak płuca jest określoną jednostką morfologiczną i kliniczną. Po raz pierwszy został opisany w 1926 roku przez W. Barnarda, a w 1962 roku W. Watson i J. Berg przedstawili jego przebieg kliniczny [98]. DRP należy do grupy niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych płuc. Charakteryzuje się najczęściej występującą lokalizacją okołotnąkową i wysoce złośliwym przebiegiem klinicznym [111]. W ocenie zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca obowiązuje uproszczona klasyfikacja, która wyróżnia stadium choroby ograniczonej (ang. *limited stage*) oraz rozległej (ang. *extensive stage*) [85].

Ograniczone stadium nowotworu (analizowane wskazanie) definiuje się jako stan, w którym nowotwór nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, niezależnie od obecności przerzutów w węzłach chłonnych wnątkowych po stronie zmiany oraz w węzłach śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, nie wykluczając obecności wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu, poza tym obszarem oznacza rozpoznanie stadium choroby rozległej [85, 88, 94].

Na poniższej grafice przedstawiono rozmiar, objętość i lokalizację guza w DPR w stadium ograniczonym oraz rozsiałym.

Rysunek 1. Przedstawianie rozmiaru, objętości i lokalizacji guza w drobnokomórkowym raku płuca w ograniczonym stadium choroby (LS SCLC) oraz rozległym stadium choroby (ES SCLC)



Opracowano na podstawie NCCN [67]

Klasyfikacja

Dotychczas w ocenie zaawansowania DPR obowiązywała klasyfikacja wprowadzona w 1957 r. przez *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (klasyfikacja VASLG), zmodyfikowana przez *International Association for the Study of Lung Cancer*. W klasyfikacji tej chorych dzieli się na 2 grupy: chorych mających zmiany ograniczone (stadium choroby ograniczonej) lub rozsiane (stadium choroby rozległej; uogólnionej) [94, 98]:

- **Stadium choroby ograniczonej** (ang. *limited-stage disease small-cell lung cancer*, LS-SCLC) oznacza obecność zmian, które nie przekraczają jednej połowy klatki piersiowej (z możliwości wysięku opłucnowego), dotyczą węzłów chłonnych śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza oraz przeciwległych [94].
- **Stadium choroby rozległej** (ang. *extensive-stage disease small-cell lung cancer*, ES-SCLC) oznacza obecność wszystkich zmian, które nie mieszczą się w definicji zmian odpowiadających stadium choroby ograniczonej [94].

Powyższa klasyfikacja budziła liczne kontrowersje, które dotyczyły przede wszystkim zajęcia przez przerzuty: węzłów chłonnych wneki po stronie przeciwległej do guza pierwotnego, węzłów chłonnych nadobojczykowych po obu stronach oraz obecności wysięku w jamie opłucnej po stronie zmiany. W piśmiennictwie pojawiła się zatem propozycja zastąpienia klasyfikacji VALSG systemem TNM [98]. **Obecnie w DRP — podobnie jak w NDRP — zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM** (zalecenia PTOK 2022 [85]).

Określenie stopnia zaawansowania choroby na podstawie **klasyfikacji TNM** (Tabela 3) obejmują ocenę stanu (wielkość i inwazyjność) guza pierwotnego (cecha T), zajęcia węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M) [85, 67, 88, 103]. U chorych kwalifikowanych do leczenia o założeniu radykalnym konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk) oraz stanu regionalnych węzłów chłonnych [85]. Klasyfikacja TNM grupuje nowotwory w stopniach: 0, I, II, III lub IV i pozwala na bardziej precyzyjne zaplanowanie leczenia [67, 88, 103]. **Stopnie I–III wg klasyfikacji TNM odpowiadają stadium choroby ograniczonej** według wcześniej stosowanej klasyfikacji VALSG, a stopień IV odnosi się do stadium choroby rozległej [85, 67]. Częstość DRP w stopniach I–III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu — odpowiednio — około 35% i 65% [85].

Tabela 3. Klasyfikacja TNM w raka płuca (na podstawie wytycznych PTOK 2022 [85])

T (TUMOR) - GUZ PIERWOTNY NOWOTWORU	
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczolowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej • naciekanie opłucnej trzewnej • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) • nerw przeponowy • osierdzie ścienne lub • Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: • śródpiersie • przepona • serce • wielkie naczynia • tchawica • nerw krtaniowy wsteczny • przełyk • kręgi • ostroga główna lub • Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca

N (LYMPH NODES) – STAN REGIONALNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH			
Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych		
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych		
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)		
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy		
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej		
M (METASTASES) – PRZERZUTY ODLEGŁE			
Mx	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych		
M0	Nieobecność przerzutów odległych		
M1	Obecność przerzutów odległych		
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia		
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie		
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach		
Stopień zaawansowania raka płuca - na podstawie klasyfikacji TNM			
Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a,	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a,	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Większość badań dotyczących leczenia raka płuc wykorzystuje system klasyfikacji VASLG. Zaletą klasyfikacji TNM jest to, że lepiej identyfikuje, kiedy można bezpiecznie stosować terapię miejscową – zabieg chirurgiczny lub radioterapię. Eksperci NCCN ds. drobnokomórkowego raka płuc stosują połączone podejście do oceny stopnia zaawansowania nowotworu [67, 103].

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuc przedstawiono w tabeli poniżej. Podstawowa, uproszczona klasyfikacja nowotworów złośliwych płuc obejmuje raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe oraz nowotwory nienabłonkowe, z dalszym podziałem na szczegółowe kategorie.

Tabela 4. Ogólny podział nowotworów złośliwych płuca [50]

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuc	
▪ Rak drobnokomórkowy	
▪ Rak niedrobnokomórkowy	rak płaskonabłonkowy
	rak gruczołowy
	rak wielkomórkowy
▪ Rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki mięsakowe
	raki typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowaty)
	rakowiaki
▪ Nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy mezenchymalne
	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

Najczęściej diagnozowanym typem raka płuca jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), który stanowi około 85% wszystkich przypadków [50]. **Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi obecnie około 13%-20% pierwotnych nowotworów płuca** [87, 2, 112, 92, 3, 76] i wyróżnia się unikalnymi cechami biologicznymi oraz klinicznymi, takimi jak:

- o wysoki wskaźnik proliferacji,
- o krótki czas podwojenia masy guza,
- o skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów,
- o chemiowrażliwość,
- o względna promieniowrażliwość [85].

Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu histologicznego, zgodnie z wytycznymi klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) [85, 111], która umieszcza DRP w grupie nowotworów neuroendokrynnych oprócz wielkomórkowego raka z odmianą nowotworu złożonego, rakowiaków typowego i atypowego oraz rozlanej hiperplazji neuroendokrynnokomórkowej (zmiana przedinwazyjna) [111]. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację patomorfologiczną raka płuca wg WHO [85].

Tabela 5. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca wg WHO [85]

Typ	Podtyp
Rak gruczolowy	Rak gruczolowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>)
	Rak gruczolowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric-type adenocarcinoma</i>)
	Rak gruczolowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
	Zmiany przedinwazyjne - o atypowa hiperplazja gruczolowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) - o rak gruczolowy in situ (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>)
	Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>)
	Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy in situ (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne	<u>Rak drobnokomórkowy</u> (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>)
	Rak wielkokomórkowy neuroendokrynnny (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>)
	Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>)
	Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynnokomórkowa (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>)
	Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>)
	Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>)
	Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>)
	Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)

Typ	Podtyp
Raki typu z gruczołów ślinowych	Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>)
	Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

1.2. Etiologia i patogeneza

Przyczyny i mechanizm choroby

Patofizjologia raka płuc jest skomplikowana i wciąż nie do końca poznana. Uważa się, że wielokrotna ekspozycja na czynniki rakotwórcze, takie jak dym papierosowy, prowadzi do dysplazji nabłonka płuc. Utrzymujące się narażenie może powodować mutacje genetyczne, które zaburzają syntezę białek. W konsekwencji dochodzi do zakłócenia cyklu komórkowego, co sprzyja procesowi nowotworzenia. **Do najczęstszych mutacji genetycznych związanych z rozwojem raka płuc należą MYC, BCL2 i p53 w przypadku drobnokomórkowego raka płuca (DRP) oraz EGFR, KRAS i p16 w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP)** [99]. Rak drobnokomórkowy płuca jest silnie związany etiologicznie z ekspozycją na dym tytoniowy. Jego komórki obserwowane pod mikroskopem mają małe rozmiary i są w znacznym stopniu wypełnione znajdującymi się w nich jądrami komórkowymi. Przyczyną powstawania prawie wszystkich postaci raka drobnokomórkowego jest palenie tytoniu [87].

Czynniki ryzyka

Drobnokomórkowy rak płuca jest jednym z nowotworów o najsilniejszym związku epidemiologicznym z paleniem tytoniu [97]. **DRP bardzo rzadko (ok. 2 %) rozwija się u osób, które nie paliły i nie były biernymi palaczami [87, 97].** Zarówno palenie aktywne (zwiększające ryzyko aż 20-krotnie w porównaniu do osób niepalących), jak i bierne, np. wśród dzieci i współmałżonków palaczy (trzykrotnie wyższe zagrożenie), przyczynia się do rozwoju raka płuc [88]. Ryzyko zachorowania na raka płuc rośnie wraz z długością palenia, liczbą wypalanych papierosów oraz wiekiem rozpoczęcia nałogu. U palaczy jest ono znacznie wyższe niż u osób niepalących. Dane wskazują, że codzienne wypalanie jednej paczki papierosów przez ponad 30 lat zwiększa to ryzyko 20–60 razy u mężczyzn i 14–20 razy u kobiet [88, 107]. Związek między używaniem e-papierosów a ryzykiem raka płuca wciąż pozostaje dyskusyjny i wymaga dalszych badań. Mimo że niektóre badania wskazują na mniejszą szkodliwość e-papierosów w porównaniu do tradycyjnych wyrobów tytoniowych, istnieją dowody na obecność toksycznych związków chemicznych w ich składzie, które mogą uszkadzać DNA i sprzyjać rozwojowi raka płuca [107].

Do pozostałych czynników ryzyka należą zagrożenia zawodowe, takie jak kontakt z substancjami szkodliwymi i związkami chemicznymi występującymi przy produkcji koksu, gazyfikacji węgla oraz przetwarzaniu materiałów zawierających ołów, beryl, chrom, nikiel, azbest, benzydynę, eter, smołę pogazową czy węglowodory aromatyczne. Istotną rolę odgrywają także czynniki środowiskowe, w tym zanieczyszczenie powietrza spalinami oraz predyspozycje genetyczne [50, 88].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) jest najczęstszą chorobą współistniejącą u pacjentów z rakiem płuca i stanowi drugi, po paleniu papierosów, najważniejszy niezależny czynnik ryzyka, zwiększający prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu od 6 do 13 razy. Ponadto, przebyte choroby infekcyjne, takie jak zapalenie płuc, gruźlica czy przewlekłe zapalenie oskrzeli, zwiększają ryzyko raka płuca zarówno u palaczy, jak i osób nigdy niepalących, przy czym największą korelację obserwuje się w przypadku gruźlicy. Dodatkowo, osoby zakażone wirusem HIV również mają zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory, w tym raka płuca.

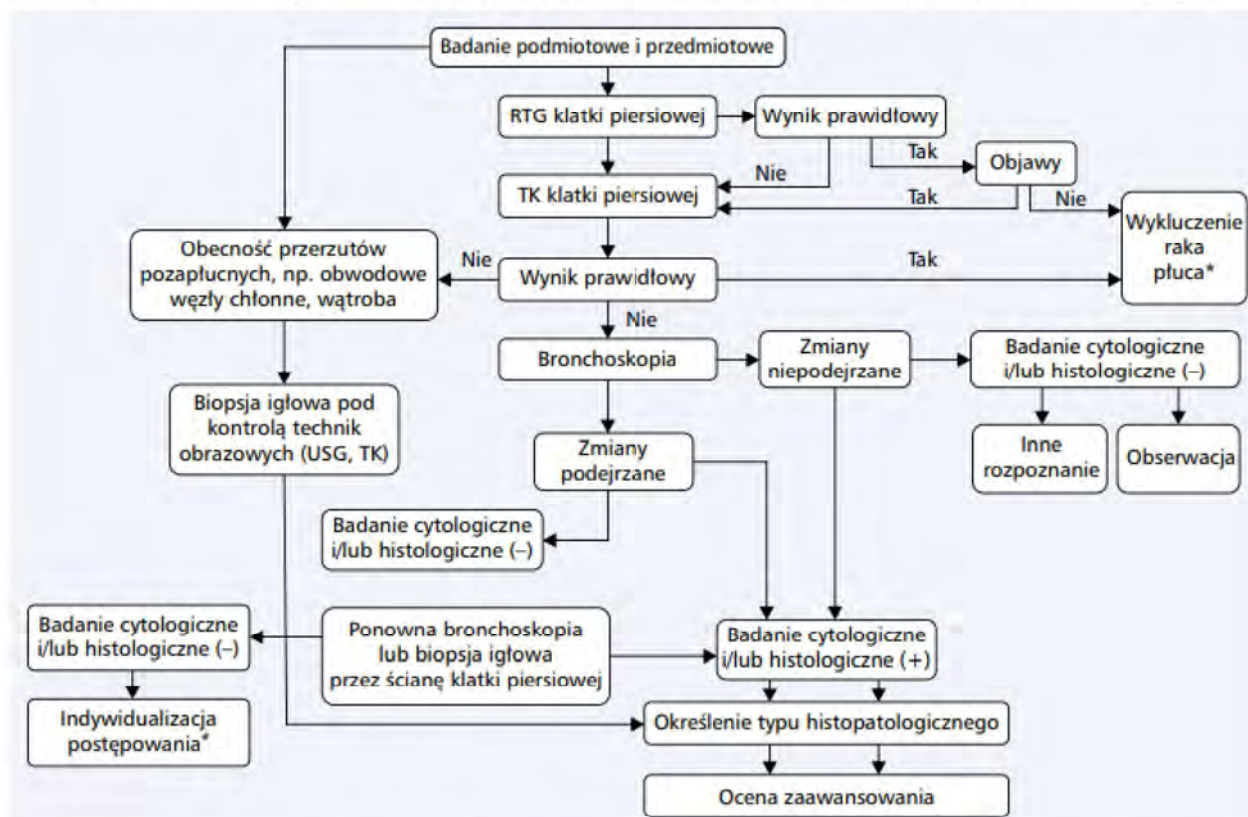
Rola czynników genetycznych w rozwoju raka płuc jest nadal słabo poznana. Częstsze występowanie tej choroby w niektórych rodzinach wynika z dziedzicznej skłonności do nadmiernej aktywacji rakotwórczych substancji zawartych w dymie tytoniowym lub ich wolniejszego usuwania z organizmu. Ponadto, odziedziczona może być również obniżona zdolność do naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka oddechowego po ekspozycji na czynniki rakotwórcze [55].

Szanse na zachorowanie na DRP są wyższe u osób w wieku powyżej 70 lat, z wcześniejszą radioterapią klatki piersiowej oraz u osób narażonych na substancje chemiczne takie jak: radon czy azbest [68].

1.3. Rozpoznanie

Proces diagnostyczny polega na potwierdzeniu rozpoznania oraz określeniu stopnia zaawansowania raka płuca, co zilustrowano na poniższym rysunku.

Rysunek 2. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (na podstawie wytycznych PTOK 2022 [85])



*W niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania — np. kwalifikowanie do bronchoskopii chorych z sugestywnymi objawami klinicznymi (krwiopłucie) i dużym ryzykiem raka (starszy wiek, palenie tytoniu).

Indywidualizacja postępowania w zależności od wyników innych badań (np. PET) i ryzyka nowotworu.

Schemat diagnostyki raka płuca rozpoczyna się od badania podmiotowego i przedmiotowego, a następnie wykonuje się RTG klatki piersiowej. Jeśli wynik jest nieprawidłowy lub pacjent ma objawy, przeprowadza się TK klatki piersiowej. Prawidłowy wynik TK pozwala wykluczyć raka, natomiast nieprawidłowości wymagają dalszej diagnostyki bronchoskopowej. Jeśli w bronchoskopii nie wykryto podejrzanych zmian, wykonuje się badanie cytologiczne lub histologiczne, a w razie wyniku ujemnego pacjent jest kierowany na obserwację. W przypadku podejrzenia nowotworu pobiera się próbki do badania histopatologicznego. Wynik dodatni pozwala określić

typ histologiczny i stopień zaawansowania choroby, natomiast wynik negatywny wymaga ponownej bronchoskopii lub biopsji igłowej. Jeśli podejrzewa się przerzuty pozapłucne, wykonuje się biopsję igłową pod kontrolą USG lub TK. W przypadkach niejednoznacznych postępowanie jest indywidualizowane, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem nowotworu [85].

Diagnostyka obejmuje zatem patomorfologiczne potwierdzenie obecności drobnokomórkowego raka płuca oraz określenie stopnia zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych [111].

Rozpoznanie raka drobnokomórkowego zwykle stawia się po pobraniu niewielkiej próbki tkanki w procedurze zwanej biopsją lub aspiracją cienkoigłową. Diagnostykę tę można wykonać na płucu lub innym miejscu ciała, takim jak węzeł limfatyczny [9]. Materiał do badań patomorfologicznych uzyskuje się przeważnie przy użyciu bronchofiberoskopii z pobraniem wycinków z guza, rozmazów komórkowych oraz popłuczyn oskrzelowych, a także wewnątrzoskrzelowej ultrasonografii (ang. *endobronchial ultrasonography*, EBUS) z przezoskrzelową biopsją cienko- lub gruboigłową lub biopsji nadobojczykowych węzłów chłonnych [111]. Ze względu na częstsze występowanie centralne DRP materiał do badania uzyskuje się w głównej mierze za pomocą bronchoskopii (rzadziej — biopsje przezściennne). Inne — rzadko stosowane w diagnostyce DRP — metody obejmują pobranie płwociny oraz wykonanie mediastinoskopii, mediastinotomii, wideotorakoskopii i torakotomii lub nakłucie jamy opłucnej [111].

Stopień zaawansowania DRP określa się na podstawie wyników badań obrazowych [112]. Ponieważ stopień zaawansowania DRP jest istotnym czynnikiem prognostycznym, a postać ograniczona jest uważana za potencjalnie wyleczalną postać choroby, dlatego bardzo istotne jest precyzyjne określenie zaawansowania tego nowotworu [98]. Rutynowe postępowanie obejmuje procedury, których celem jest wykluczenie lub potwierdzenie obecności przerzutów odległych. Należą do nich [111, 112]:

- tomografia komputerowa (z użyciem kontrastu) klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- scyntygrafia kości,
- rezonans magnetyczny albo tomografia komputerowa mózgu.

Scyntygrafia kości jest wskazana w przypadku obecności objawów klinicznych. Biopsja szpiku jest wskazana u chorych z nieprawidłowościami w morfologii krwi (cytopenia jednej lub kilku linii), co dotyczy jedynie chorych w stopniach I–III [111]. Pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z TK (PET-TK) zwiększa dokładność oceny zaawansowania DRP, co ma szczególnie istotne znaczenie w grupie chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia o założeniu radykalnym. W ramach diagnostyki wstępnej niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem oraz badania biochemiczne z oceną parametrów wydolności nerek i wątroby, stężenia glukozy, elektrolitów i aktywności dehydrogenazy mleczanowej). U chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub radiochemioterapii zawsze należy przeprowadzić ocenę wydolności układu oddechowego (badanie gazometryczne, spirometria i pletyzmografia) — najważniejsze jest określenie nasilonej objętości wydechowej w 1. sekundzie (FEV1), pojemności życiowej oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. U chorych z obecnością płynu w jamie opłucnej zaleca się wykonanie punkcji z oceną obecności komórek nowotworowych (nieobecność oznacza cechę M0). U chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego wskazane jest również rozważenie możliwości wykonania biopsji zmian podejrzanych o charakter przerzutowy w narządach odległych [111].

W tabeli poniżej przedstawiono badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca.

Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuc [50]

Badania obrazowe	
Radiogram (RTG) klatki piersiowej	W większości przypadków badanie to umożliwia wykrycie zmian chorobowych, ocenę ich rozległości oraz zaplanowanie dalszego postępowania diagnostycznego. Do typowych objawów należą: guz zlokalizowany w miąższu płucnym, niedodma wynikająca ze zwężenia dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych lub śródpiersiowych, obecność płynu w jamie opłucnej, uniesienie przepony spowodowane jej porażeniem, a także zmiany sugerujące naciekanie sąsiadujących struktur lub przerzuty do kości
Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej	Podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym miąższu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	Zwykle wykonywana w skojarzeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy, a także wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową
Rezonans magnetyczny (MR)	Badanie mózgu zaleca się rutynowo w przypadku drobnokomórkowego raka płuca oraz u chorych z objawami nasuwającymi podejrzenie przerzutów do OUN; pomaga w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa czy w szczycie płuca
USG klatki piersiowej	Badanie ocena ściany klatki piersiowej (np. przerzuty do żeber), opłucnej oraz ruchomości przepony
Badania morfologiczne	
Badanie cytologiczne płwociny	Obecnie rzadziej wykorzystywane z uwagi na małą czułość
Badanie płynu z jamy opłucnej	Płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego [88]
Bronchofiberoskopia	Umożliwia ocenę makroskopową zmian wewnątrzoskrzelowych, pobranie wycinków do badania histologicznego oraz poptuczyn z drzewa oskrzelowego do badania cytologicznego (co czasem pozwala ustalić rozpoznanie w przypadku zmian niewidocznych w badaniu radiologicznym)
Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS)	Wykorzystywana do oceny rozległości i głębokości nacieku nowotworowego, wielkości i charakteru niektórych grup węzłów chłonnych śródpiersia oraz do biopsji tych węzłów (uzupełnionej w razie potrzeby biopsją przezprzetykową)
Biopsja przez ścianę klatki piersiowej	W odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK
Inne metody pobrania materiału	Rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinotomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

Diagnostyka raka płuca obejmuje zatem takie badania obrazowe jak: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET-TK) oraz scyntygrafia kości w przypadku podejrzenia przerzutów do układu kostnego. Badania molekularne odgrywają kluczową rolę w doborze terapii, zwłaszcza u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [85]. Ocena molekularnych czynników predykcyjnych, np. ekspresji liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), genu ERCC1 lub genu dla topoizomeryzy II w materiale tkankowym, nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce DRP [111].

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca jest ocena stanu sprawności pacjenta, którą należy przeprowadzić według **skali ECOG** (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Uzyskany wynik pozwala na wybór optymalnej strategii leczenia [85]. Według mianownictwa WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO (Tabela 30) [100, 94].

W ogólnej ocenie stanu sprawności wykorzystywana jest również **skala Karnofsky’ego** (Tabela 30). Sprawność Karnofsky’ego wyrażana jest w skali od 0 do 100 i pozwala określić stan sprawności, rozumiany jako ogólny stan i jakość życia. Narzędzie stosuje się u pacjentów z chorobą nowotworową m.in. pod kątem kwalifikacji do chemioterapii bądź radioterapii [63, 106].

Całościowe podejście do rozpoznania raka płuca, obejmujące diagnostykę kliniczną, obrazową, patomorfologiczną i molekularną, jest kluczowe dla skutecznego planowania terapii i poprawy rokowania pacjentów [85].

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się centralnym umiejscowieniem guza pierwotnego w głównych drogach oddechowych oraz częstym rozsianiem przerzutów pozapłucnych [9, 97]. Komórki nowotworowe drobnokomórkowego raka płuca namnażają się bardzo szybko i w momencie diagnozy zwykle występują już poza płucami [68]. DRP we wczesnych stadiach choroby zazwyczaj przebiega bezobjawowo i często jest wykrywany przypadkowo podczas badań wykonywanych z innych przyczyn [103].

Miejscowy wzrost guza w klatce piersiowej powoduje objawy, takie jak:

- kaszel,
- świszczący oddech,
- duszność,
- krwioplucie,
- ucisk żyły głównej górnej prowadzący do obrzęku i uderzeń gorąca w górnej części ciała,
- ucisk przełyku powodujący dysfagię,
- nawracający ucisk nerwu krtaniowego prowadzący do porażenia lewej struny głosowej [97].

Zmęczenie, brak apetytu, utrata masy ciała i objawy neurologiczne są wynikiem przerzutów do odległych narządów. Przerzuty najczęściej występują w mózgu, wątrobie, nadnerczach, kościach i szpiku kostnym. Drobnokomórkowy rak płuca często powoduje zespoły paranowotworowe, takie jak zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*, SIADH), zespół Cushinga, zespół Lamberta-Eatona, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego oraz neuropatie czuciowe. Rzadkie objawy obejmują zapalenie skórno-mięśniowe, hiperglikemię, hipoglikemię, hiperkalcemię i ginekomastię [97].

Rokowanie

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych odgrywają mniej istotną rolę [85].

Rak drobnokomórkowy to agresywny typ nowotworu złośliwego cechujący się – pomimo dużej chemiowrażliwości – złym rokowaniem. Rokowanie pacjentów z DRP zależy od stopnia zaawansowania choroby. W większości przypadków choroba jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, a w momencie

wykrycia nowotworu stwierdza się współistniejące przerzuty do węzłów chłonnych lub innych obszarów ciała. Często jako pierwsze symptomy raka drobnokomórkowego płuca pojawią się objawy neurologicznie spowodowane przez przerzuty do mózgu [87]. **W postaci ograniczonej odsetek 3-letnich przeżyć osiąga zaledwie 15-25% chorych** [2, 76], natomiast w postaci rozsianej odsetek ten jest niższy niż 5% [50] wskazując, że długotrwałe przeżycia należą do rzadkości [2].

Rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W przypadku DRP niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, poza zasięgiem nowotworu, jest również wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która koreluje z masą guza [85].

2. Epidemiologia

W poniższych podrozdziałach przedstawiono najlepsze dostępne dane dotyczące wskaźników rozpowszechnienia, zapadalności i śmiertelności z powodu raka oskrzeli i płuc. Drobnokomórkowy rak płuc nie ma osobnego kodu ICD-10, w związku z czym poniższe informacje dotyczące wskaźników epidemiologicznych zostały przedstawione na podstawie najbardziej aktualnych danych dla kodu ICD-10, a nie dla podtypu DRP.

2.1. Polskie dane epidemiologiczne

Dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [56]. Baza KRN zawiera informacje dotyczące między innymi liczby zachorowań oraz zgonów na choroby onkologiczne (wg kodu ICD-10). Wg klasyfikacji ICD-10 rak płuca jest uwzględniony w ramach ogólnego kodu C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca. W przypadku zapadalności i umieralności baza KRN zawiera dane do 2022 r., natomiast najnowsze dane dotyczące chorobowości dotyczą roku 2021.

Zapadalność (ang. *incidence*) – liczba nowych zachorowań

Według danych KRN w 2022 roku rozpoznano 20 726 przypadków raka płuc (kod ICD-10 C34), w tym 12 278 u mężczyzn [56]. Nowotwór ten stanowił 9,2% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród kobiet i 13,7% wśród mężczyzn. Najwięcej pacjentów jest w wieku 65-69 lat, ale występują również zachorowania w znacznie młodszy wieku (20-30 lat) [109].

Tabela 7. Zapadalność na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN dla roku 2022 [56]

ICD-10	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób
C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	8 448	43,22	12 278	67,16	20 726	54,79

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę nowych zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2022 na podstawie danych opublikowanych na stronie KRN [56]

Tabela 8. Zachorowania na raka płuca (ICD-10 C34) w latach 1999-2022 na podstawie danych KRN [56]

Rok	Zachorowania rak płuca C34	Rok	Zachorowania rak płuca C34
1999	20 017	2011	21 402
2000	19 955	2012	22 424
2001	19 988	2013	22 013
2002	20 393	2014	22 522
2003	20 902	2015	22 607
2004	21 033	2016	23 050
2005	21 257	2017	22 108
2006	21 370	2018	21 975
2007	21 413	2019	22 748

Rok	Zachorowania rak płuca C34	Rok	Zachorowania rak płuca C34
2008	21 272	2020	19 102
2009	21 747	2021	20 729
2010	21 358	2022	20 726

Zapadalność na raka płuca w latach 2004-2011 i 2012-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie (odpowiednio ponad 21 tys. oraz ponad 22 tys. zachorowań). W latach 2020-2022 nastąpił spadek liczby nowych rozpoznawień co wynikało z pandemii COVID-19 oraz ograniczeń związanych z dostępnością do opieki zdrowotnej w tym czasie.

W celu ekstrapolacji dostępnych danych na lata objęte horyzontem czasowym analizy, wyznaczono linie trendu, której współczynniki kierunkowe obliczono na podstawie danych z lat 1999-2022. Prognozę zapadalności na raka płuca przyjęto na podstawie trendu liniowego, który dopasowuje linie przy użyciu metody najmniejszych kwadratów. Wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli (szczegóły znajdują się w BIA [13]).

Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka płuca w latach 2023-2028

Rok	Prognozowana liczba nowo rozpoznanych pacjentów – rak płuca C34
2023	22 046
2024	22 102
2025	22 159
2026	22 216
2027	22 272
2028	22 329

Prognozowaną liczbę nowych zachorowań skonsultowano również z ekspertami klinicznymi [REDACTED]

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Dane KRN wskazują, że 1-roczone rozpowszechnienie raka płuca (ICD-10: C34) wynosiło prawie 15 tys. osób [56].

Tabela 10. Chorobowość na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN 2021 [56]

Parametr	1 rok
C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	14 949

Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Dane KRN wskazują, że w 2022 roku z powodu raka oskrzela i płuca zmarło 20 956 osób [56].

Tabela 11. Umieralność na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN [56]

ICD-10	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób	Liczba przypadków	Wskaźnik/ 100 tys. osób
C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	7 922	40,53	13 034	71,30	20 956	55,40

Prognozy dotyczące liczby nowych zachorowań i zgonów na nowotwory w Polsce do 2040 roku są alarmujące. Szacuje się, że liczba nowych przypadków nowotworów w 2040 roku może wynieść nawet 239,8 tys. **Szczególnie niepokojący jest przewidywany wzrost liczby nowych zachorowań na nowotwór tchawicy, oskrzeli i płuc, który według Europejskiego System Informacji o Raku (ang. *European Cancer Information System*, ECIS) ma wzrosnąć do 36,7 tys. nowych przypadków w 2040 roku. Podobne tendencje wzrostowe obserwuje się w przypadku liczby zgonów [109].**

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższej grafice.

Rysunek 3. Liczba nowych zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w 2022 r. i 2040 r. wg KRN, GUS i ECIS [109]



Pozostałe parametry epidemiologiczne

Zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Imfinzi [17] w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

- **Typ histologiczny:** Istnieją dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP). Drobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem szybko rosnącym, dającym szybko przerzuty i jest rozpoznawany w 15-20% przypadków raka płuca [92, 112]. Większość zidentyfikowanych publikacji podaje, że DRP dotyczy 15% [2, 3, 76].
- **Stadium zaawansowania choroby:** W ocenie zaawansowania DRP, oprócz zalecanej klasyfikacji TNM, wykorzystuje się nadal uproszczoną pierwotną klasyfikację, która wyróżnia dwie postacie drobnokomórkowego raka płuca: postać ograniczoną (stopień zaawansowania I–III), która może być bezpiecznie kwalifikowana do radykalnej radioterapii (RT, ang. *radiotherapy*), oraz postać zaawansowaną – stadium choroby rozległej (stopień IV), która z powodu licznych zmian w płucach lub wielkości zmian wyklucza możliwość zaplanowania bezpiecznej radioterapii [112]. U ok. 80-85% chorych do rozpoznania DRP dochodzi zazwyczaj już w zaawansowanym stopniu choroby [2, 3, 76, 112].

- **Zastosowanie chemioradioterapii (CRT):** U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–III (postać ograniczona) należy stosować jednoczesną radiochemioterapię lub — w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii — kolejno chemioterapię i radioterapię. Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) do CRT kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Radiochemioterapii nie stosuje się u chorych z limfangiozą płucną i/lub z płynem w jamie opłucnej oraz w sytuacji, gdy nie można objąć zmiany należną dawką RT z powodu jej znacznych wymiarów [85]. Wg raportu przygotowanego przez HealthCare System Navigator Sp. z o.o. w 2020 roku [76] u około 500 chorych z ograniczoną postacią DRP stosuje się jednoczasową lub sekwencyjną CRT (rocznie w Polsce ok. 3 500 osób choruje na DRP).

Brak progresji po CRT, przeciwwskazania do terapii durwalumabem: Zaleca się, aby leczenie konsolidujące w ograniczonej postaci DRP rozpocząć w okresie od 2 do 6 tygodni po zakończeniu CRT. Chociaż rokowanie w przypadku choroby ograniczonej jest nadal niekorzystne, leczenie z równoczesną chemioradioterapią może zapewnić odsetek całkowitej odpowiedzi na poziomie ponad 80% [41, 116]. Immunoterapia, szczególnie z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych, takich jak durwalumab, podobnie jak w przypadku innych terapii, wiąże się z określonymi przeciwwskazaniami do jej stosowania tj. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, choroby autoimmunologiczne [52], zaburzenia neurologiczne, czy też aktywne infekcje [76]. Dostępne źródła danych nie zawierają dokładnych danych dotyczących odsetka pacjentów z ograniczonym stadium DRP, z brakiem progresji po CRT w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia terapii, u których występują przeciwwskazania do immunoterapii dla polskiej populacji.

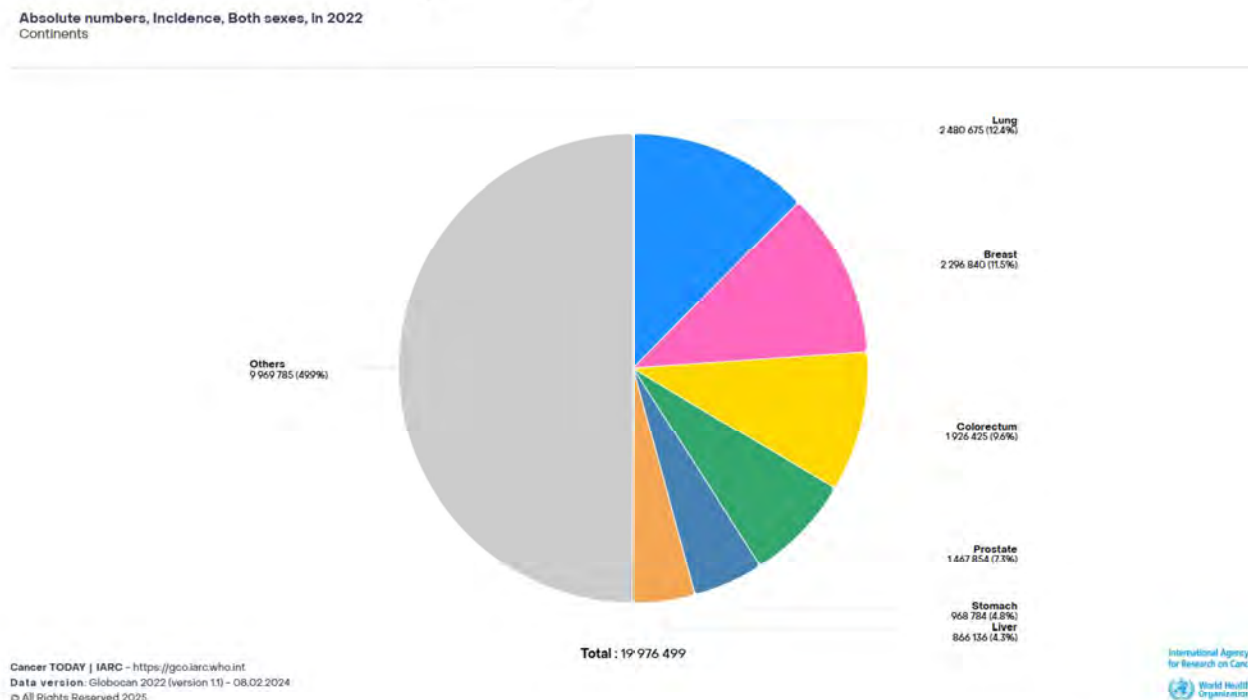
2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne

Dane dotyczące epidemiologii raka płuca na świecie zaczerpnięto z bazy GLOBOCAN [40], która dostarcza szacunkowych danych dotyczących zachorowalności i śmiertelności z 185 krajach dla 36 rodzajów nowotworów. Baza danych GLOBOCAN jest przygotowana przez *IARC Global Cancer Observatory* i dostępna online (<http://gco.iarc.fr/>).

Zapadalność (ang. *incidence*)

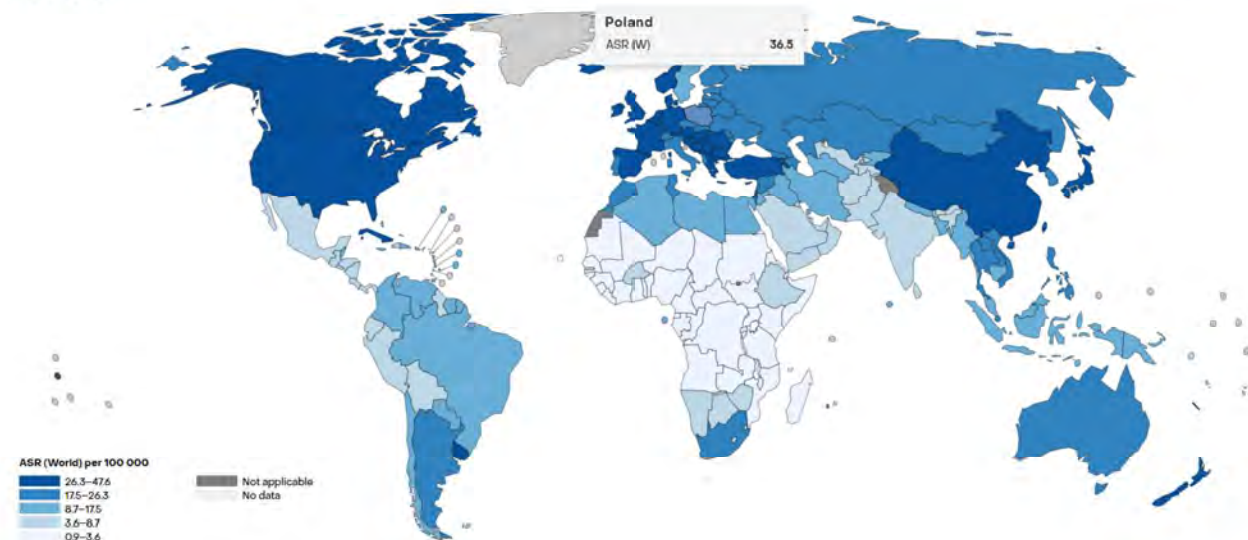
Według danych GLOBOCAN 2022 [40] rocznie na całym świecie diagnozuje się około 1 miliona przypadków raka płuc (2 480 675 osób, 12,4% ogółem).

Rysunek 4. Zapadalność na nowotwory na świecie wg GLOBOCAN 2022 [40]



Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności (ang. *age standardised incidence rate*, ASR) na tchawicy, oskrzeli i płuc są najwyższe w krajach azjatyckich oraz w krajach Ameryki Północnej (patrz Rysunek 5). Wg danych GLOBOCAN 2022 [40] ASR dla Polski wynosi 36,5/100 tys.

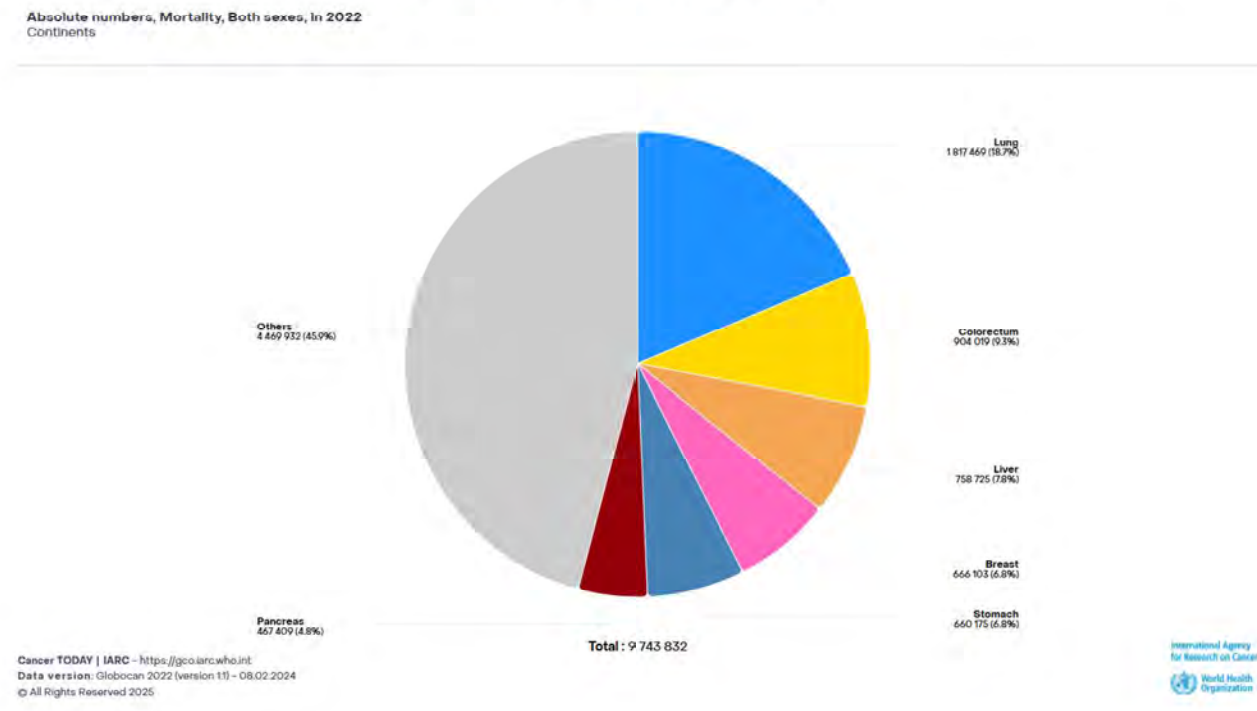
Rysunek 5. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka tchawicy, oskrzeli i płuc wg GLOBOCAN 2022 [40]



Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Według danych GLOBOCAN 2022 z powodu raka płuca na świecie zmarło ponad 1,8 mln osób [40].

Rysunek 6. Umieralność na nowotwory na świecie wg GLOBOCAN 2022 [40]



3. Populacja

Wybór populacji docelowej pacjentów oraz oszacowanie jej liczebności przeprowadzono w oparciu o: aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Imfinzi [17], dane Krajowego Rejestru Nowotworów [56], zidentyfikowane publikacje do wskaźników epidemiologicznych zgodnych z kryteriami kwalifikacji pacjentów do proponowanego programu lekowego [84] oraz opinię ekspertów klinicznych [54].

3.1. Populacja docelowa (wnioskowane wskazanie)

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) stosowany w monoterapii do leczenia konsolidującego będzie finansowany w ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.

Populację docelową (wnioskowane wskazanie) stanowią:

- Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dołączonego do referencji w formie pliku PDF [84]. Kształt programu lekowego był skonsultowany oraz zaakceptowany przy udziale kluczowych ekspertów klinicznych z dziedziny onkologii mających doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce.

Do proponowanego programu dla durwalumabu (do leczenia konsolidującego) kwalifikowani są pacjenci z ograniczoną postacią DRP, spełniający łącznie następujące kryteria kwalifikacji [84]:

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie kliniczne: ograniczona postać choroby (ang. *limited stage*) wg klasyfikacji VASLG lub I – III stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM – chorzy po radykalnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- 3) wykluczenie progresji choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);
- 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) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;
- 12) leczenie metodą profilaktycznego napromieniania czaszki może zostać zastosowane według uznania lekarza prowadzącego i zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej; leczenie to musi zostać przeprowadzone po zakończeniu CRT i przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni durwalumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano poniżej:

- Stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym w drobnokomórkowym raku płuca jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL.

Zgodnie z ChPL Imfinzi [17], durwalumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego pozostają zatem spójne ze wskazaniem rejestracyjnym durwalumabu.

Podsumowując, populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Imfinzi [17] oraz kryteriami do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” [84].

Obecnie lek Imfinzi jest refundowany w ramach programu B.6 [77] w populacji chorych na:

- niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (z obecną ekspresją PD-L1 < 50%) z wykorzystaniem substancji czynnej durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem;
- miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem;
- drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji).

oraz w programie B.5 [77] w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych do leczenia durwalumabem podawanym w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę.

A zatem wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie aktualnego programu B.6 o możliwość zastosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego u dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że problemem i palącym wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje dostęp do nowoczesnych terapii w praktyce oraz przestrzeganie standardów klinicznych [75, 109]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2025 [67], NCI 2025 [69], ASCO 2024 [8]) durwalumab jest jedyną opcją leczniczą możliwą do zastosowania po chemioradioterapii u chorych z ograniczoną postacią DRP.

Terapia durwalumabem jest pierwszą oraz jedyną terapią celowaną możliwą do zastosowania w leczeniu ograniczonej postaci DRP po zastosowanej uprzednio chemioradioterapii. Ze względu na wykazaną wysoką skuteczność, leczenie konsolidujące durwalumabem ma **szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii.**

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) pacjentów z ograniczoną postacią DRP, którzy po zastosowaniu chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia. Należy podkreślić, że celem leczenia ograniczonej postaci DRP jest uzyskanie trwałej remisji, a potencjalnie – wyleczenia choroby, natomiast w przypadku progresji do stadium rozległego, leczenie ma już wyłącznie charakter paliatywny. Zastosowanie terapii konsolidującej na wczesnym etapie (w postaci ograniczonej) może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby oraz progresji do stadium rozległego.

Zasadność wnioskowanej zmiany w zapisach obecnego programu lekowego (poszerzenie kryteriów obowiązującego obecnie programu lekowego B.6 o wnioskowaną populację pacjentów) podyktowana jest zatem analizą dostępnych danych, w tym wytycznych postępowania terapeutycznego, wyników badania ADRIATIC [18], jak również [REDACTED]

Dostępność durwalumabu w ramach programu lekowego pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej (1218.0, Durwalumab).

3.2. Liczebność populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji (szczegółowe oszacowanie znajduje się w analizie BIA [13]):

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o ChPL Imfinzi (durwalumabu do leczenia konsolidującego),
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	I	■	■	■

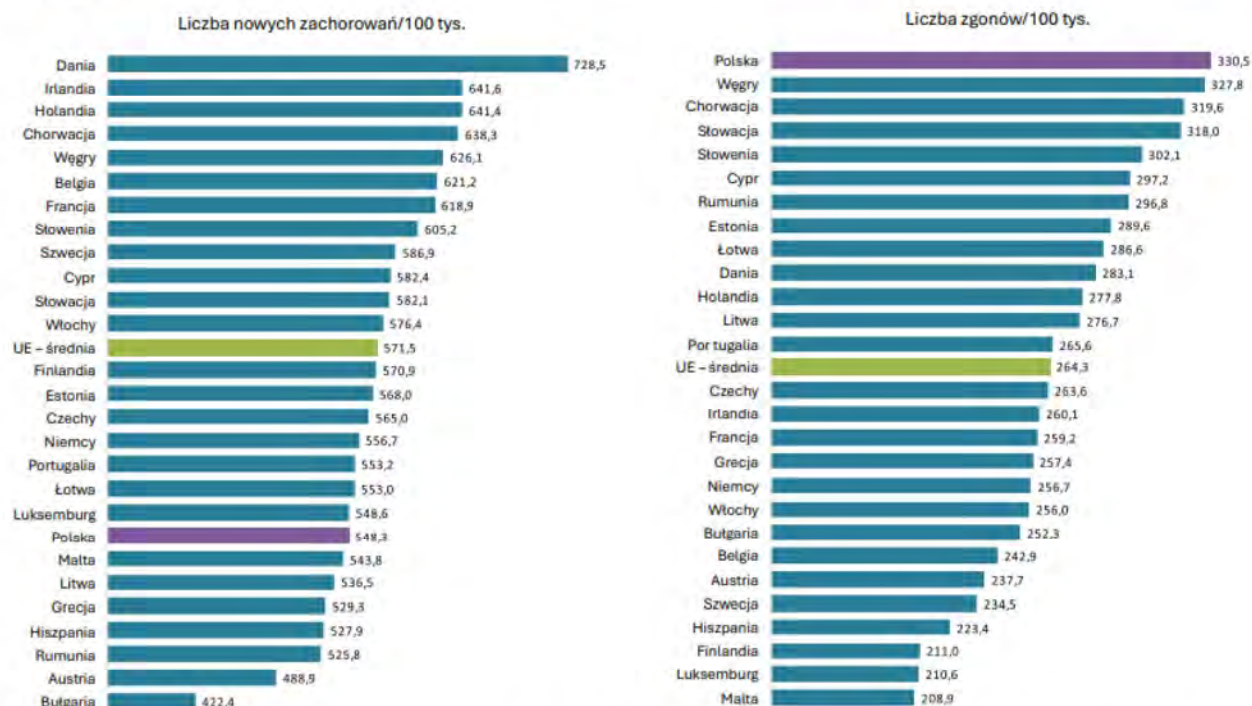
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 937			

3.3. Obciążenie chorobą

Nowotwory złośliwe (w tym rak płuca) stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny dla społeczeństwa [23]. Choroba onkologiczna zmienia sytuację osobistą pacjenta: rodzinną, zawodową i towarzyską. Utrudnia lub uniemożliwia podejmowania zadań zawodowych. Z kolei obniżenie aktywności zawodowej i związany z tym spadek zarobków oraz dodatkowe koszty (leków, procedur, rehabilitacji) skutkują w życiu chorego znacznym pogorszeniem sytuacji materialnej [53].

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN w 2022 r. opublikowanymi na początku 2024 roku, rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem na świecie oraz wiodącą przyczyną zgonów z powodu chorób onkologicznych wśród kobiet i mężczyzn [107]. Według danych Europejskiego Systemu Informacji o Nowotworach (ang. *European Cancer Information System*, ECIS) współczynnik zachorowalności na nowotwory w Polsce w 2022 r. był równy 548,3/100 tys. osób [109]. W porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej zachorowalność na nowotwory w Polsce jest na umiarkowanym poziomie (poniżej średniej równej 571,5/100 tys. osób). Odmienna sytuacja dotyczy niestety liczby zgonów z powodu nowotworów. Według danych ECIS w Polsce w 2022 r. **współczynnik zgonów z powodu nowotworów był najwyższy spośród wszystkich krajów UE** i wynosił 330,5/100 tys. osób (średnia dla UE: 264,3/100 tys.)

Wykres 1. Współczynniki zachorowań na nowotwory oraz współczynniki liczby zgonów z powodu nowotworów w krajach Unii Europejskiej wg ECIS [109]



Co roku diagnozuje się go u 21 tysięcy osób, a liczba zgonów jest równie wysoka [65]. Rak płuca stanowi nadal jedno z największych wyzwań zdrowotnych w Polsce, zarówno pod względem obciążenia chorobą, jak i związanych z nią kosztów [89].

Obciążenie ekonomiczne

W 2023 roku w Polsce wydatki na opiekę nad pacjentami z rakiem płuca wyniosły 4,76 mld zł, a prognozy na 2040 rok wskazują na ich pięciokrotny wzrost [65]. Dostępne dane literaturowe na temat populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca są ograniczone, co może wynikać z jego stosunkowo niskiego udziału wśród wszystkich przypadków raka płuca. Dane z Australii wskazują, iż bezpośrednie koszty związane z opieką nad pacjentami z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium ograniczonym przewyższały koszty opieki nad pacjentami w stadium rozsiały, wynosząc średnio 19 046 USD w porównaniu do 12 688 USD [29].

Analiza kosztów leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium ograniczonym (LS-SCLC) w Stanach Zjednoczonych również podkreśla, iż ich opieka medyczna generuje wyższe wydatki niż w przypadku pacjentów ze stadium zaawansowanym (ES-SCLC), co wynika przede wszystkim z intensywniejszego wykorzystania radioterapii. W amerykańskim systemie *Medicare* miesięczne koszty na pacjenta (ang. *per patient per month*, PPPM) wynosiły 8 024 USD w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym, natomiast dla stadium rozsiały wynosiły 7 574 USD [20].

Koszty bezpośrednie

Koszty leczenia raka płuca można podzielić na koszty medyczne obejmujące koszty opieki finansowanej przez NFZ i prywatne wydatki pacjentów na leczenie. Koszty niemedyczne związane z leczeniem raka płuca dotyczą kosztów dojazdów pacjentów do ośrodków oraz dodatkowych kosztów związanych z wizytami lekarskimi [109].

Tabela 13. Koszty ponoszone przez NFZ na leczenie raka płuca w Polsce w 2023 r. wg danych uzyskanych od NFZ [109]

Zakres	Koszt całkowity
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	57 522 003 zł
Leczenie szpitalne (bez PL, CHT, RT)	559 435 389 zł
Program lekowy (PL)	1 044 335 140 zł
Chemioterapia (CHT)	136 295 014 zł
Radioterapia (RT)	245 028 560 zł
Rehabilitacja	585 062 zł
Opieka paliatywno-hospicyjna	156 528 997 zł
Pozostałe	44 572 723 zł
Suma	2 244 302 887 zł

Oszacowane całkowite koszty medyczne obejmujące wydatki NFZ na refundację leczenia raka płuca oraz prywatne wydatki pacjentów na jego leczenie wyniosły **2,37 mld zł**. [109]

Koszty niemedyczne związane z leczeniem raka płuca uwzględnione w analizie dotyczą wydatków pacjentów związanych z wizytą w ośrodku w celu podania leku. Koszty te obejmują koszty dojazdu do ośrodka oraz dodatkowe koszty związane z wizytą (np. koszt wynajęcia opieki nad dziećmi/innymi członkami rodziny, koszt noclegu lub wyżywienia) [109].

Tabela 14. Całkowite koszty bezpośrednie niemedyczne leczenia raka płuca [109]

Średnie całkowite wydatki pacjenta związane z wizytą	Liczba wizyt w ośrodku na rok	Populacja pacjentów	Całkowite koszty bezpośrednie niemedyczne
152 zł	9	76 528	161 856 720 zł

W celu oszacowania całkowitych kosztów niemedycznych związanych z leczeniem raka płuca średnie wydatki pacjenta związane z wizytą i średnią roczną liczbę wizyt w ośrodku przełożono na populację pacjentów z rakiem płuca (76 528 chorych). **Całkowite koszty pośrednie niemedyczne wynoszą 161,9 mln zł** [109].

Koszty pośrednie

Koszty pośrednie związane z utratą produktywności pacjentów dotyczą kosztów absenteizmu (absencji chorobowej w pracy, niepełnosprawności wynikającej z choroby oraz przedwczesnej śmierci), kosztów związanych z utratą produktywności opiekunów (opieki nieformalnej) oraz kosztów obniżonej produktywności związanej z chorobą (prezenteizmu). W związku z rakiem płuca obniżeniu ulegają również dochody gospodarstw domowych pacjentów [109].

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu płuc i oskrzeli w 2024 roku wydano 12 329 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 296 144 [83]. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [83]

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	338 977	13 128
2021	318 830	12 442
2022	323 216	13 174
2023	304 879	12 675
2024	296 144	12 329

Całkowite koszty **absenteizmu** związane z rakiem płuca w Polsce w 2023 r. oszacowano na kwotę **1,60 mld zł**.

Tabela 16. Całkowite koszty absenteizmu związane z rakiem płuca w 2023 roku [109]

Absencja chorobowa	Przedwczesne zgony	Niepełnosprawność	Całkowity koszt absenteizmu
154 587 997 zł	1 355 543 911 zł	88 427 700 zł	1 598 559 608 zł

Całkowite koszty **prezenteizmu** związane z rakiem płuca w Polsce w 2023 r. oszacowano na kwotę **426,7 mld zł**.

Tabela 17. Całkowite koszty absenteizmu związane z rakiem płuca w 2023 roku [109]

Roczna wynagrodzenie (z CF)	Koszt utraty produktywności na pacjenta	Liczba pacjentów aktywnych zawodowo	Całkowity koszt prezenteizmu
55 813 zł	20 651 zł	20 663	426 696 644 zł

Koszt opieki nieformalnej związanej z rakiem płuca w 2023 r. oszacowano na kwotę **116,4 mln zł**.

Tabela 18. Całkowite koszty opieki nieformalnej związanej z rakiem płuca w 2023 roku [109]

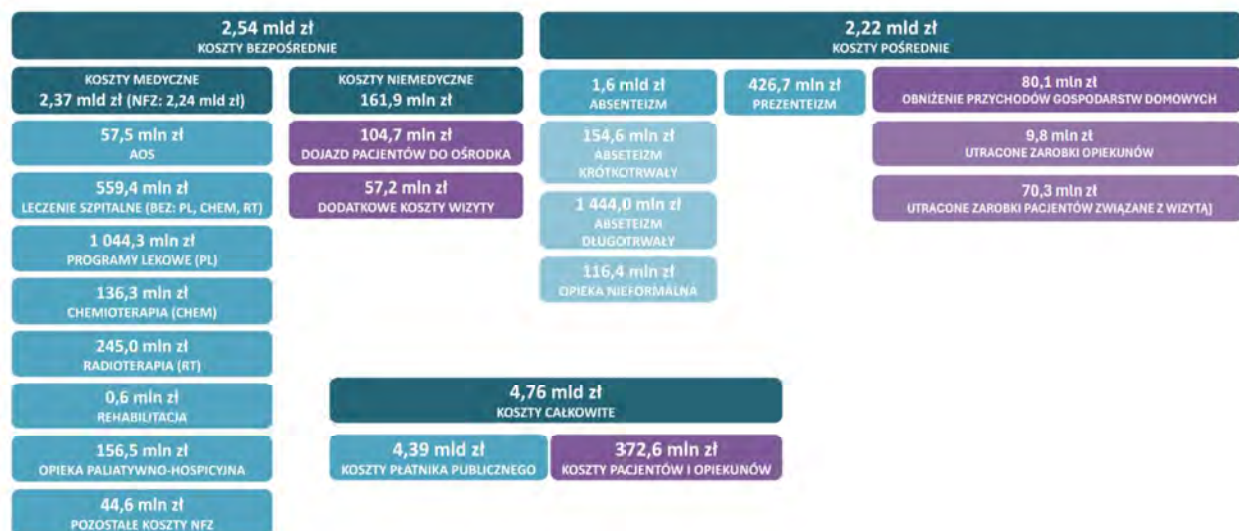
Liczba opiekunów	Średnia długość zwolnienia lekarskiego opiekuna	Wartość utraty PKB na 1 dzień absencji chorobowej	Koszt opieki nieformalnej
76 528	3	507,05 zł	116 409 889 zł

Wartość całkowitych obniżonych przychodów gospodarstw domowych obejmująca utracone zarobki pacjentów związane z koniecznością wizyt w ośrodku oraz utracone zarobki opiekunów wynosi **80,1 mln zł**.

Całkowite koszty pośrednie związane z rakiem płuca w 2023 roku w Polsce 2,22 mld zł.

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z rakiem płuca w Polsce w 2023 roku.

Rysunek 7. Koszty związane z rakiem płuca w Polsce w 2023 r.[109]



Całkowite wydatki na raka płuca w Polsce (4,76 mld zł), co stanowi prawie 2% wszystkich wydatków ponoszonych na ochronę zdrowia, które w 2023 r. osiągnęły poziom 241,6 mld zł, uwzględniając zarówno środki publiczne, jak i prywatne [109].

Obciążenie społeczne

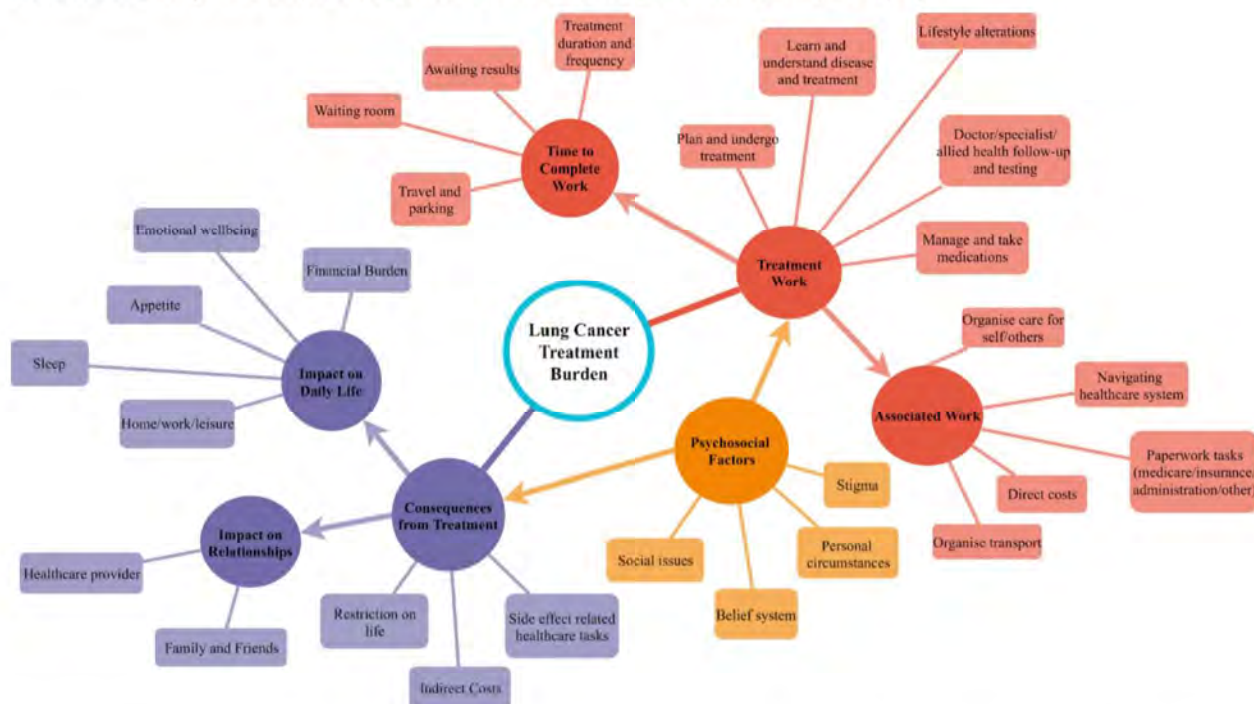
Koszty choroby nie ograniczają się do wydatków NFZ – **połowę stanowią obciążenia społeczne wynikające z utraconej produktywności pacjentów i ich opiekunów. Aż 30% chorych to osoby aktywne zawodowo, których efektywność pracy spada do 63%.** Jak podkreśla ekspert dr Michał Seweryn, współautor raportu „Rak płuca – optymalizacja opieki” dodatkowym problemem są dojazdy na leczenie, które często oznaczają pokonywanie setek kilometrów i dezorganizują życie niemal połowie pacjentów. **Rocznie chorzy i ich opiekunowie ponoszą bezpośrednie koszty w wysokości 372 mln zł, przy jednoczesnym spadku dochodów gospodarstw domowych o 80 mln zł [65].**

W badaniu *Bebb 2023* [11] opisano objawy i doświadczenia dziewięciu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, w tym czterech w stadium ograniczonym i pięciu w stadium rozsiały, a także dziewięciu opiekunów. **Wyniki wykazały, iż najczęstszymi objawami u pacjentów z DRP w ograniczonym stadium były zmęczenie i duszność. Co więcej, pacjenci ci zmagali się z długoterminowymi fizycznymi skutkami leczenia, konsekwencjami finansowymi i emocjonalnymi obciążeniami związanymi z niepewnym rokowaniem.** Opiekunowie zarówno pacjentów z DRP w stadium ograniczonym jak i rozsiały doświadczali znacznego obciążenia psychicznego, a obowiązki nad chorym pochłaniały większość ich czasu [11].

Pacjenci z rakiem płuca doświadczają znacznego pogorszenia jakości życia nie tylko z powodu samej choroby, ale także skutków ubocznych stosowanych terapii. Największe obciążenie pod tym względem stanowi przewlekła chemioterapia, która generuje liczne działania niepożądane [26]. **Najczęstszym skutkiem ubocznym leczenia mającym największy wpływ na pacjentów jest zmęczenie** powodowane przez uciążliwe objawy takie jak nudności, wymioty, ból i wysypki [26, 19, 86]. **Leczenie pacjentów z rakiem płuca wiąże się z wieloma konsekwencjami w tym: dusznicą, kaszlem i utratą apetytu [86].** Pacjenci często cierpią również na **bezsennność** w nocy, którą wiążą z stresem związanym z diagnozą lub niekorzystnym działaniem leków, zwłaszcza sterydów [86]. **Wiele osób odczuwa również stres emocjonalny oraz fizyczny związany z długotrwałym przebywaniem w placówkach medycznych [26, 19].** Konieczność dostosowania

codziennych nawyków i rezygnacja z niektórych czynności dodatkowo obniża jakość życia pacjentów. Pacjenci często spotykają się z również negatywnymi reakcjami społecznymi, co wpływa na ich ogólne samopoczucie [86]. Na poniższym rysunku przedstawiono podsumowanie najważniejszych czynników obciążających pacjentów z powodu zastosowanego leczenia raka płuca [26].

Rysunek 8. Obciążenie pacjentów z powodu zastosowanego leczenia raka płuca [26]



Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania *GBD 2019* obciążenie chorobowe stanowane przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w 2019 r. wynosiło 1845,1/100 tys. DALY oraz 1828/100 tys. YLL [61].

Rak złośliwy tchawicy, oskrzeli i płuc w 2019 roku spowodował największą utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce [61].

Tabela 19. Obciążenie chorobowe stanowane przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc na 100 tys. mieszkańców (we wszystkich grupach wiekowych) [61]

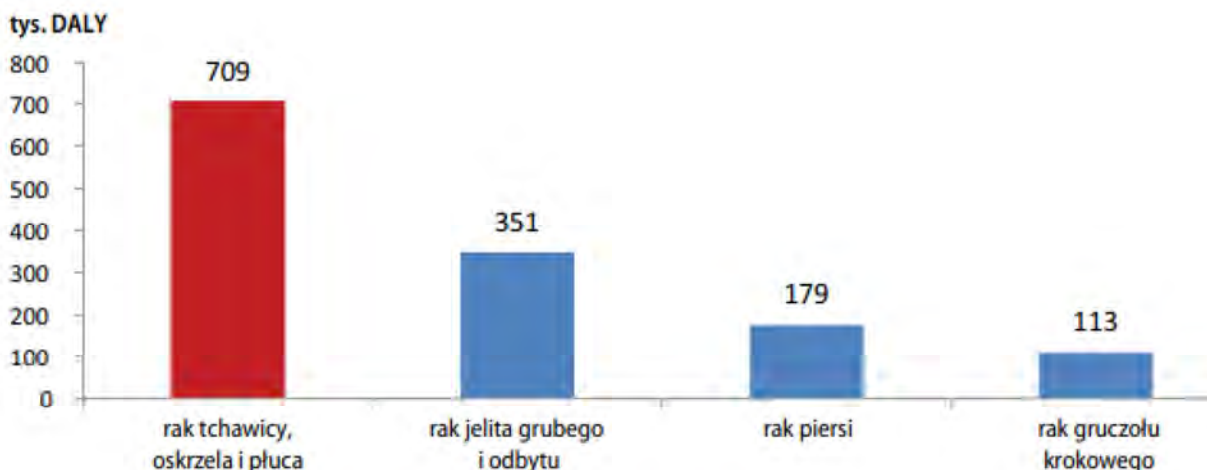
Wskaźnik	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
DALY	1845,1	2683,7	1058
YLL	1828	2659,3	1047,7

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

Rak płuca powodował 2-krotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2019 r. – ok. 709 tys. utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY) [89].

Szczegółowe dane przedstawiono na grafice poniżej.

Rysunek 9. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 roku [89]



3.3.1. Kwestionariusze oceny jakości życia

Do oceny jakości życia w raku płuca służą następujące kwestionariusze:

- **EQ-5D-5L** jest standaryzowaną miarą stanu zdrowia opracowaną przez grupę EuroQol w celu zapewnienia prostej, ogólnej miary stanu zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej. Indeks EQ-5D-5L składa się z sześciu pytań obejmujących pięć wymiarów zdrowia (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja). Dla każdego wymiaru respondenci wybierają stwierdzenie, które najlepiej opisuje ich stan zdrowia w danym dniu spośród 5 możliwych opcji o rosnącym poziomie nasilenia (brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i niemożność/ekstremalne problemy). Unikalny stan zdrowia EQ-5D jest określany za pomocą 5-cyfrowego kodu, co pozwala na uzyskanie łącznie 3125 stanów zdrowia. Na przykład stan 11111 oznacza brak problemów w żadnym z 5 wymiarów [101, 35];
- Dodatkowa podskala kwestionariusza **EQ-5D VAS** (ang. *visual analogue scale*) wizualna skala analogowa w zakresie od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) [101, 35];
- **EORTC QLQ-C30** jest modułem dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30 (QLQ-C30)*) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skali funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status and Quality of Life scale*). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100 [102, 1];
- **EORTC QLQ-LC13** jest dobrze zwalidowanym modułem uzupełniającym mierzącym objawy związane z rakiem płuc i skutki uboczne konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii. QLQ-LC13 zawiera pytania

oceniające kaszel, krwiotłucie, duszność, ból (objawy), ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, tęśnienie (objawy związane z leczeniem) oraz przyjmowanie leków przeciwbólowych [12].

Szczegółowy opis wskazanych powyżej kwestionariuszy jakości życia przedstawiono w załączniku 12.4.2.

Należy podkreślić, iż ocena jakości życia w badaniu ADRIATIC (rejestracyjne badanie dla ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu) [18] została przeprowadzona w oparciu o wskazane powyżej skale specyficzne dla chorób nowotworowych tj. EQ-5D-5L, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. A zatem, ocena efektywności klinicznej terapii konsolidującej durwalumabem będzie zawierać ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych odnoszących się do zależnej od zdrowia jakości życia. Ocena jakości życia w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego jest nieodzownym elementem oceny terapii.

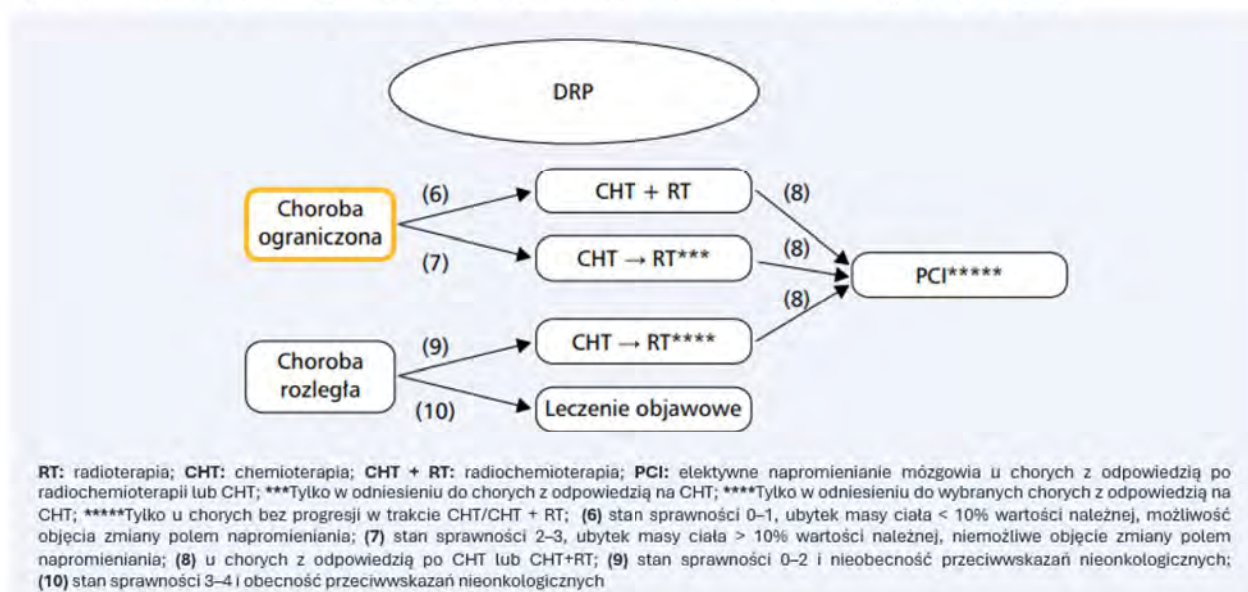
4. Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie chorych na raka płuca (w tym DRP) powinno być zaplanowane przez wielospecjalistyczny zespół (torakochirurg, specjalista radioterapii, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego, RT i leczenia systemowego. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości prowadzenia leczenia skojarzonego oraz odpowiedniego postępowania w przypadkach wystąpienia — często nieuniknionych — powikłań [85].

Leczenie chirurgiczne w DRP można rozważyć jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z nowotworem w stopniu zaawansowania klinicznego I–IIA (T1–2, N0, M0) według klasyfikacji TNM, co dotyczy 4–12% chorych i za każdym razem wymaga potwierdzenia w badaniu PET-TK lub mediastinoskopii [111]. DRP jest nowotworem wykazującym stosunkowo dużą wrażliwość na chemioterapię i radioterapię, dlatego też obie te metody są stosowane w formie leczenia skojarzonego: chemioradioterapii [98].

Szczegółowe zalecenia zgodnie z aktualnie dostępnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 r. przedstawiono poniżej. **Niezależnie od stopnia zaawansowania podstawową metodę leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w Polsce stanowi chemioterapia (ChT) [85].**

Rysunek 10. Zasady leczenia pierwotnego chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) [85]



U chorych z ograniczoną postacią DRP (stopnie I–III według klasyfikacji TNM) określoną na podstawie prawidłowo przeprowadzonej diagnostyki wstępnej, **wskazane jest stosowanie równoczesnej ChT** (schemat z wyboru stanowi skojarzenie cisplatyny i etopozylu) oraz **RT (radioterapii) klatki piersiowej**. Jednoczesna chemioradioterapii (CRT) w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod zwiększa szansę wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia, jednak kosztem nasilenia ostrych odczynów popromiennych. Jeżeli RT nie można rozpocząć równocześnie z ChT, należy dążyć do jej rozpoczęcia nie później niż jednocześnie z drugim cyklem ChT. Zastosowanie jednoczesnej RT nie powinno zmniejszyć należytej intensywności ChT [85].

Leczenie ograniczonej postaci DRP ma na celu wyleczenie choroby natomiast w przypadku, gdy choroba przejdzie w stadium rozległe dostępne leczenie ma już **charakter paliatywny** i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia [7, 68].

Do CRT kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Radiochemioterapii nie stosuje się u chorych z limfangiozą płucną i/lub z płynem w jamie opłucnej oraz w sytuacji, gdy zmiany nie można objąć należną dawką RT z powodu jej znacznych wymiarów. Napromieniany obszar obejmuje zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne, a także obszar sąsiednich niezmiennych węzłów chłonnych [85].

Obecnie zaleca się RT konwencjonalnie frakcjonowaną w dawce 60–66 Gy w 30–33 frakcjach lub hiperfrakcjonowaną (45 Gy w 2 frakcjach po 1,5 Gy dziennie przez 3 tygodnie; minimalny odstęp między frakcjami —6 godzin). Zaleca się stosowanie nowoczesnych technik RT (podobnie jak w NDRP). Wykorzystanie hiperfrakcjonowanej RT w ramach CRT pozwala uzyskać nieco dłuższe przeżycia, ale kosztem większego ryzyka neutropenii [85].

Obserwacja po leczeniu: U chorych na raka płuca leczonych z założeniem radykalnym **obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego.** W ciągu pierwszych 24 miesięcy po leczeniu radykalnym zaleca się wykonywanie badania TK klatki piersiowej co 6–12 miesięcy, a przez kolejne 3 lata co 12 miesięcy. Wyniki prospektywnego badania z losowym doбором chorych nie wykazały różnic pod względem przeżycia chorych, którzy po resekcji mięszu płucnego w stopniach zaawansowania I–III byli obserwowani z wykorzystaniem badania TK klatki piersiowej wykonywanym w odstępach 3-, 6- i 12-miesięcznych. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg, kości). **Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną** [85].

Warto podkreślić, że wszyscy chorzy na raka płuca powinni zostać poddani ocenie pod kątem palenia tytoniu i otrzymać informację na temat korzyści z zaprzestania palenia. Palenie tytoniu przez chorych na raka płuca w trakcie leczenia i po jego zakończeniu znacząco pogarsza wyniki, zwiększa ogólne ryzyko zgonu, ryzyko zgonu związanego z nowotworem i ryzyko wtórnych nowotworów, nasila toksyczność oraz istotnie zwiększa koszty leczenia. **Pomoc w wyjściu z uzależnienia od tytoniu powinna być integralną i rutynową częścią wielodyscyplinarnej opieki nad chorym na raka płuca i jego rodziną** [85].

4.1. Przegląd wytycznych klinicznych

Analizę obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego dotyczących leczenia ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuc wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano poniższe bazy informacji medycznej oraz strony internetowe towarzystw naukowych i organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej (PTOK)*, <https://ptok.pl/>;
- *Narodowy Instytut Onkologii (NSO)*, <https://nio.gov.pl/>;
- *Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)*, <https://www.pto.med.pl/>;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, <https://www.nccn.org/>;
- *American College of Clinical Pharmacology (ACCP)*, <https://www.accp1.org/>;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, <https://www.nice.org.uk/>;

- *National Cancer Institute (NCI)*, <https://www.cancer.gov/>;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, <https://www.asco.org/>;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, <https://www.esmo.org/>;
- *Cancer Council Australia (CCA)*, <https://www.cancer.org.au/>;
- *National Health Commission of the People's Republic of China (NHCPRC)*, <https://en.nhc.gov.cn/>;
- *The Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*, <https://seom.org/>;
- *Health Service Executive (HSE)*, <https://www.hse.ie/>;
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

Mając na uwadze datę rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (EMA: 17.03.2025; FDA: 04.12.2024), do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych w zakresie zalecanych metod leczenia DRP, opublikowanych w latach 2021-2025 (z wyłączeniem nieaktualnych wersji zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.05.2025 r.

4.1.1. Polskie wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa dokumenty, w których przedstawiono wytyczne dotyczące polskiej praktyki klinicznej w zakresie leczenia ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca:

- **PTOK 2022:** Zlecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2022 roku dotyczące leczenia nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia [85];
- **Krawczyk 2021:** Stanowisko polskich ekspertów z 2021 r. dotyczące leczenia drobnokomórkowego raka płuca [57].

Dodatkowo, Minister Zdrowia dnia 6 września 2024 r. powołując się na powyższe wytyczne PTOK 2022 wydał obwieszczenie w sprawie **kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w nowotworach klatki piersiowej** [78]. Szczegółowy opis zaleceń wskazanych przez MZ zaprezentowano w załączniku 12.5. Poniżej przedstawiono jedynie zalecenia dotyczące DRP w stopniu I-III (odpowiadające ograniczonej postaci choroby):

- U pacjenta z rozpoznaniem drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I–III należy stosować jednoczesną **radiochemioterapię**, a w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii kolejno chemioterapię i radioterapię [**siła zaleceń: I, A**];
- U pacjenta z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca w stopniu I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować **selektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego** (zalecana dawka 25 Gy w 10 frakcjach i rozpoczęcie leczenia w okresie 2–5 tyg. od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii) [**siła zaleceń I, A**].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych polskich wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji uwzględnione w wytycznych PTOK przedstawiono w załączniku 12.3.

Tabela 20. Polskie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z DRP

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 [85] (Polska)	Rekomendacje w leczeniu chorych z DRP w stadium ograniczonym i rozległym: - 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). - U chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy stosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozynu (I, A). - Chirurgiczne leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1–2 N0 (III, A). - 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). - 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). - Przed rozpoczęciem napromieniania ośrodkowego układu nerwowego celowe jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego mózgu (II, B). 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).
Krawczyk 2021 (stanowisko ekspertów) [57] (Polska)	Leczenie ograniczonego stadium DRP <u>Chemioradioterapia</u> - U pacjentów stosuje się leczenie radykalne, które obejmuje jednoczesną lub sekwencyjną chemioradioterapię. - Chemioterapia składa się z czterech cykli cisplatyny lub karboplatyny oraz etopozynu. - Radioterapia obejmuje napromienianie guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych. Dawka radioterapii wynosi 1,5 Gy dwa razy dziennie do całkowitej dawki 45 Gy lub 2 Gy raz dziennie do całkowitej dawki 60–66 Gy. - Po zakończeniu leczenia, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie należy rozważyć profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>, PCI) w dawce 25 Gy w 10 frakcjach po 2,5 Gy każda. - Po radykalnej chemioradioterapii konieczna jest regularna kontrola. Tomografię komputerową wykonuje się co 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy przez 2–3 lata. Kolejne badania mogą być rzadsze, ale należy monitorować pacjentów ze względu na ryzyko nawrotów i nowych nowotworów. Leczenie rozległego stadium DRP <u>Chemioterapia</u> <i>I linia leczenia</i> - Leczenie ma charakter paliatywny i opiera się na chemioterapii. - Zaleca się stosowanie 4–6 cykli leczenia według schematów: PE (cisplatyna + etopozyn) lub KE (karboplatyna + etopozyn). - Skuteczność terapii jest oceniana według kryteriów RECIST 1.1 na podstawie tomografii komputerowej (TK) wykonanej przed 3. i 5. cyklem leczenia. - W przypadku działań niepożądanych 3. i 4. stopnia leczenie należy przerwać lub

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	zakończyć. - W wyjątkowych przypadkach można stosować schematy alternatywne (np. pochodne platyny + irynotekan). Możliwa jest także chemioterapia trójkłowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozynu (CAV lub CAE), choć o niższej skuteczności. - Nie zaleca się intensyfikacji dawek ani przedłużania leczenia powyżej 6 cykli. - U pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie należy rozważyć profilaktyczne napromienianie (ang. <i>a, PCI</i>) ośrodkowego układu nerwowego (OUN). - Badania kliniczne wskazują na korzyści z zastosowania radioterapii klatki piersiowej u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z chemioterapii I linii. II linia leczenia - U pacjentów, u których choroba postępuje w trakcie chemioterapii I linii lub nawrót następuje w ciągu 6 tygodni, nie stosuje się chemioterapii II linii, zalecane jest leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care, BSC</i>). - W przypadku krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie (progresja po 3–6 miesiącach) można zastosować topotekan w monoterapii. - Schematy CAV i CAE są obecnie rzadziej stosowane w II linii leczenia. - Pacjenci, u których odpowiedź na I linię leczenia utrzymywała się ponad 6 miesięcy, mogą skorzystać z ponownego zastosowania tego samego schematu chemioterapii (reindukcja). Chemioimmunoterapia - Nowym standardem leczenia jest skojarzenie immunoterapii z chemioterapią. - Zarejestrowane przez FDA i EMA leki immunoterapeutyczne: - Atezolizumab (zarejestrowany przez FDA/EMA: marzec/wrzesień 2019 r.) w połączeniu z karboplatiną i etopozydem. Durwalumab (zarejestrowany przez FDA/EMA: marzec/lipiec 2020 r.) w połączeniu z cisplatyną/karboplatiną i etopozydem.

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuc w stopniach I–III (ograniczona postać DRP) zarówno wytyczne PTOK 2022 [85], jak i stanowisko polskich ekspertów *Krawczyk 2021* [57] **zalecają radykalne leczenie oparte na chemioradioterapii (CRT)**. Preferowaną metodą jest zastosowanie jednoczesnej chemioradioterapii (CRT), jednak w przypadku przeciwwskazań dopuszcza się sekwencyjne podanie chemioterapii (ChT), a następnie radioterapii (RT). U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na CRT lub ChT, należy rozważyć profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego mające **na celu zmniejszenie ryzyka przerzutów do mózgu**. **Po radykalnej chemioradioterapii niezbędne jest regularne monitorowanie pacjenta** – stanowisko ekspertów [57] zaleca tomografię komputerową (TK) co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez kolejne lata, aby wykryć ewentualny nawrót choroby lub nowe nowotwory.

Wobec powyższego, niniejsze wytyczne **nie zawierają zaleceń dotyczących zastosowania leczenia konsolidującego u chorych z ograniczoną postacią DRP**. Powyższy brak zaleceń wynika z faktu, że w 2021–2022 nie było dostępnych żadnych opcji terapeutycznych dla wskazanej grupy pacjentów.

W polskich wytycznych **nie odniesiono się zatem do zastosowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu** tj. w leczeniu konsolidującym u pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, ze względu na brak zarejestrowanego wskazania w momencie tworzenia wytycznych.

4.1.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących wytyczne praktyki klinicznej z ostatnich pięciu lat (2021-2025) przedstawiające zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca:

- Amerykańskie wytyczne **NCCN** (*National Comprehensive Cancer Network*) z roku **2025** wersja 4 [67];
- Amerykańskie wytyczne **NCI** (*National Cancer Institute*) z **2025** r. [69];
- Amerykańskie wytyczne **ASCO** (*American Society of Clinical Oncology*) z **2024** r. [51];
- Brytyjskie wytyczne **NICE** (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) opublikowane w **2019** r. oraz **aktualizowane w 2024** r. [72];
- Hiszpańskie wytyczne **SOEM** (*Sociedad Española de Oncología Médica*) z **2022** r. [38];
- Chińskie wytyczne **NHCPRC** (*National Health Commission of the People's Republic of China*) z **2022** r. [43];
- Europejskie wytyczne **ESMO** (*European Society for Medical Oncology*) z **2021** r. [24].

Na etapie wyszukiwania zidentyfikowano również wytyczne: brytyjskie LCA z 2016 roku [58], irlandzkie HSE z 2017 roku [22] oraz kanadyjskie CCOP-LCDSG z 2018 roku [108], jednak ze względu na rok ich publikacji (nieaktualność), odstąpiono od ich przedstawienia. Ponadto, odnaleziono także wytyczne australijskie CCA z 2021 roku [14], ale wskazana data przeglądu uwzględnionych rekomendacji dot. ograniczonej postaci DRP to sierpień 2015 r. Wobec powyższego, wskazane wytyczne nie zostały uwzględniono w niniejszym dokumencie (brak aktualnych danych/ zaleceń).

W poniższej w tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc w stadium ograniczonym. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych uwzględnionych w ww. wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w załączniku 12.3.

Tabela 21. Przegląd zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc w ograniczonym stadium choroby

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
NCCN 2025 wersja 4 [67] (Stany Zjednoczone)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium ograniczonym <u>Klasyfikacja kliniczna I-IIA</u> - Jeśli zmiana patologiczna ocena stopnia zaawansowania choroby jest negatywna, pacjent kwalifikuje się do lobektomii (preferowana) oraz wycięcia lub pobrania węzłów chłonnych śródpiersia. - W zależności od wyniku histopatologii: Jeśli R0 (resekcja radykalna) i N0 (brak przerzutów w węzłach chłonnych) → leczenie uzupełniające obejmuje wyłącznie systemową chemioterapię. Jeśli R0 i N+ (obecność przerzutów w węzłach chłonnych) → stosuje się chemioterapię systemową z opcjonalną radioterapią śródpiersia (sekwencyjną lub jednoczesną). Jeśli R1/R2 (niecałkowita resekcja) → stosuje się chemioterapię systemową oraz jednoczesną radioterapię. - Jeśli pacjent jest nieoperacyjny lub podjęto decyzję o rezygnacji z zabiegu chirurgicznego, możliwe są dwie opcje leczenia: Stereotaktyczna radioterapia ciała (ang. <i>stereotactic ablative radiotherapy</i>, SABR) lub chemioterapia systemowa z jednoczesną radioterapią. <u>Klasyfikacja kliniczna IIB-IIIC</u> - Pacjenci są klasyfikowani według ich ogólnego stanu sprawności (ang. <i>Performance Status</i>, PS): Dobry stan sprawności (PS 0-2) → zalecana równoczesna chemioterapia systemowa + radioterapia (kategoria 1). Zły stan sprawności (PS 3-4) związany z DRP → zalecana chemioterapia systemowa ± radioterapia (równoczesna lub sekwencyjna). Zły stan sprawności (PS 3-4) niezwiązany z DRP → indywidualne leczenie wspomagające. - Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona dopiero po zakończeniu leczenia. Powtarzanie badań obrazowych w trakcie terapii nie jest zalecane, jeśli pacjent nie wykazuje nowych objawów. Terapia pierwotna lub adjuwantowa w ograniczonym stadium DRP - Zalecane są cztery cykle chemioterapii cytotoksycznej. - Planowana długość cyklu powinna wynosić co 21-28 dni podczas jednoczesnej radioterapii (RT). - Podczas chemioterapii cytotoksycznej + RT zaleca się stosowanie cisplatyny/etopozynu (kategoria 1). - Nie zaleca się stosowania mieloidalnych czynników wzrostu (ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factors</i>, GM-CSF) podczas jednoczesnej chemioterapii cytotoksycznej i RT (kategoria 1 dla niestosowania GM-CSF). Preferowane schematy: - Cisplatyna 75 mg/m² pierwszego dnia i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3; - Cisplatyna 60 mg/m² pierwszego dnia i etopozyd 120 mg/m² w dniu 1, 2, 3; Terapia konsolidująca: ➤ Durwalumab 1500 mg pierwszego dnia, podawany co 28 dni (kategoria 1)[^] Inne zalecane schematy leczenia: - Cisplatyna 25 mg/m² w dniu 1, 2, 3 i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3; - Karboplatyna obszar pod krzywą (AUC) 5-6 dzień 1 i etopozyd 100 mg/m² w dniu 1, 2, 3^{^^}

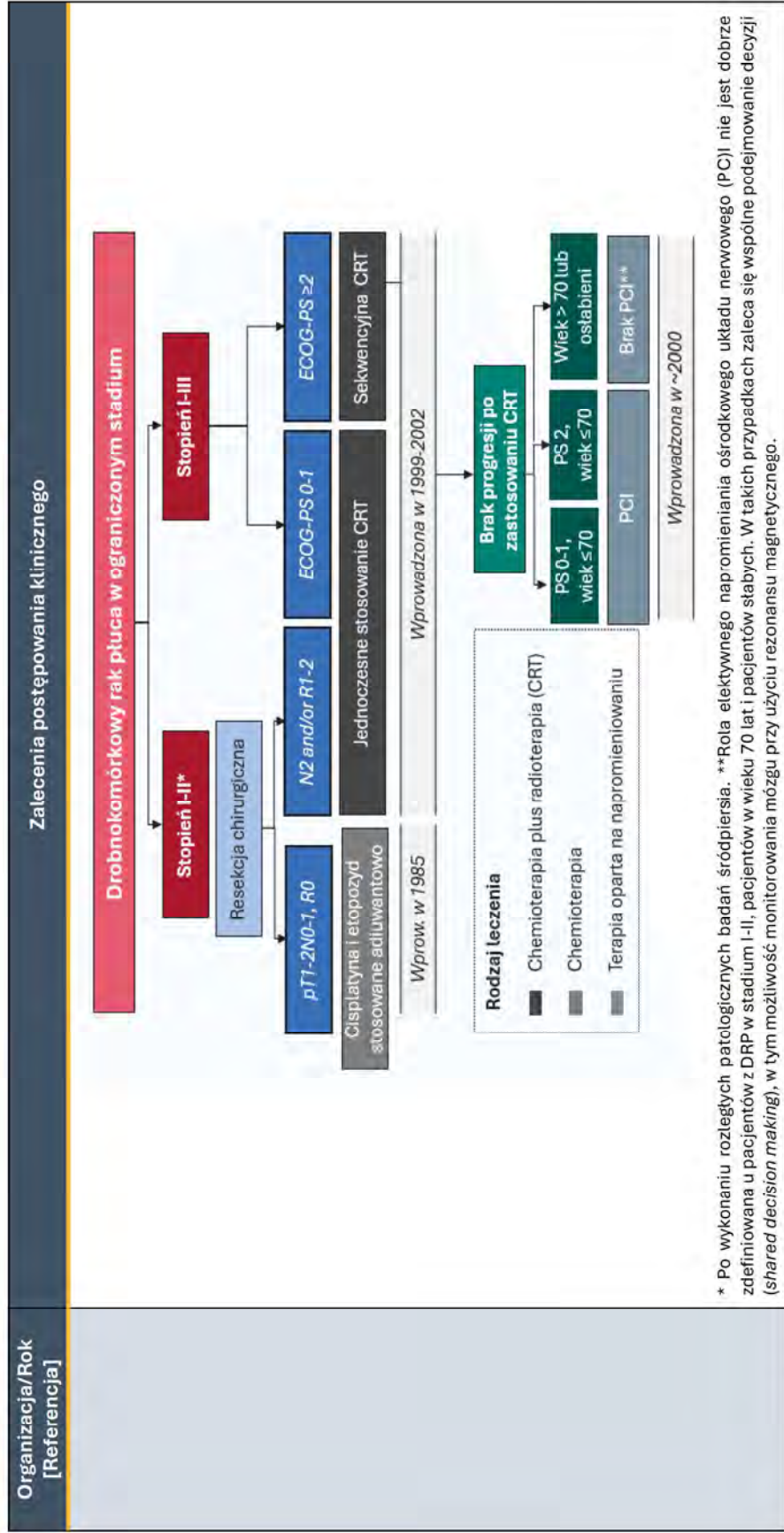
Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
NCI 2025 [69] (Stany Zjednoczone)	Dostępne opcje leczenia u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc w ograniczonym stadium Chemioterapia i radioterapia - Chemioterapia etopozydem i cisplatyną w połączeniu z radioterapią klatki piersiowej jest preferowanym schematem leczenia. - Optymalny czas trwania chemioterapii nie jest jasno określony, ale nie ma poprawy w zakresie przeżycia po czasie podawania leku przekraczającym 3 do 6 miesięcy [Poziom dowodu A1]. - Wczesne rozpoczęcie radioterapii (w ciągu pierwszych dwóch cykli chemioterapii) zapewnia niewielką korzyść w zakresie przeżycia [Poziom dowodu A1]. - Radioterapia dwa razy dziennie (45 Gy w ciągu 3 tygodni) wykazała niewielką korzyść przeżycia w porównaniu do radioterapii raz dziennie (45 Gy w ciągu 5 tygodni), ale wiązała się z większym ryzykiem zapalenia przełyku [Poziom dowodu A1]. - Radioterapia raz dziennie z dawkami >60 Gy jest powszechnie stosowana, ale wymaga dalszego potwierdzenia w badaniach klinicznych [Poziom dowodu A1].
	Leczenie konsolidujące po chemioradioterapii Durwalumab został przebadany jako terapia konsolidacyjna po chemioradioterapii [Poziom dowodów: A1] - Badanie ADRIATIC wykazało, że stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego po chemioradioterapii poprawia przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji (PFS) [Poziom dowodów: A1].
	Chemioterapia Pacjenci z przeciwwskazaniami do radioterapii mogą otrzymywać samą chemioterapię.
	Operacja, po której następuje chemioterapia lub chemioradioterapia - Operację można rozważyć jedynie u pacjentów z bardzo ograniczonym stadium choroby (guzy ograniczone do płuca i ipsilateralnych węzłów chłonnych) [Poziom dowodów C2]. - Po operacji zalecana jest chemioterapia z radioterapią lub bez niej [Poziom dowodów C2]
	Profilaktyczne napromieniowanie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) - Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję, powinni otrzymać PCI w celu zmniejszenia ryzyka przerzutów do mózgu [Poziom wiarygodności A1]. - PCI zmniejsza ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym i poprawia całkowite przeżycie [Poziom wiarygodności A1].
	Leczenie starszych pacjentów - Starsi pacjenci mają gorszą tolerancję terapii, szczególnie w zakresie toksyczności hematologicznej. - Terapia pacjentów powinna być dostosowana indywidualnie, uwzględniając stan ogólny i choroby współistniejące.

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
ASCO 2024 [51] (Stany Zjednoczone)	Rekomendacje dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym ▪ Pacjentom z DRP w stadium ograniczonym, którzy ukończyli równoczesną chemioradioterapię oraz u których nie występuje progresja choroby (ECOG PS 0-2) należy proponować immunoterapię konsolidacyjną durvalumabem przez okres do 2 lat, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (Jakość dowodów: <i>moderate</i>; Siła rekomendacji: <i>strong</i>). ▪ Pacjentom z DRP w stadium ograniczonym i ECOG PS 3-4 z powodu DRP, którzy byli leczeni jednocześnie lub sekwencyjnie chemioterapią i radioterapią, można zaproponować immunoterapię konsolidacyjną durvalumabem przez okres do 2 lat, jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii i nastąpi poprawa PS (Jakość dowodów: <i>low</i>; Siła rekomendacji: <i>conditional</i>). ▪ U pacjentów z nawrotowym DRP z odstępem wolnym od chemioterapii wynoszącym <90 dni może być zaproponowana jednolekowa terapia ogólnoustrojowa. Preferowanymi lekami są topotekan, lurbinectedyna lub tarlatamab (jakość danych: <i>moderate</i>; Siła rekomendacji: <i>strong</i>). ▪ U pacjentów z nawrotowym SCLC z odstępem między chemioterapią wynoszącym co najmniej 90 dni można zaproponować ponowne leczenie schematem opartym na platynie lub jednolekową terapią ogólnoustrojową (preferowane leki to topotekan, lurbinectedyna lub tarlatamab) (Jakość danych: <i>moderate</i>; Siła rekomendacji: <i>strong</i>). <pre>graph TD A[Patients with SCLC] --> B[ES-SCLC] A --> C[LS-SCLC] B --> D[ECOG PS 0-1] B --> E[ECOG PS 3-4 due to SCLC] C --> F[Resected cT1-2 N0, pT1-4 N0-2] C --> G[Not resected] F --> H[Adjuvant cisplatin or carboplatin plus etoposide x4 cycles*] G --> I[ECOG PS 0-2] G --> J[ECOG PS 3-4 due to SCLC] H --> K[Consolidation immunotherapy durvalumab] I --> L[Cisplatin or carboplatin plus etoposide x4 cycles* plus concurrent thoracic radiotherapy] J --> M[Initial carboplatin plus etoposide x4 cycles*] L --> N[Consider maintenance immunotherapy if PS improves] M --> O[Maintenance immunotherapy] N --> P[Concurrent or sequential radiotherapy, if PS improves] P --> Q[Consolidation immunotherapy durvalumab]</pre>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
NICE 2019/2024 [72] (Wielka Brytania)	Leczenie pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuc w ograniczonym stadium ▪ Pacjencjom (ogólnie odpowiadającym T1-4, N0-3, M0) zaleca się podawanie od 4 do 6 cykli chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie. Można rozważyć zastąpienie karboplatyny u osób z upośledzoną czynnością nerek, w złym stanie sprawności (WHO 2 lub więcej) lub istotnymi chorobami współistniejącymi [2011]. ▪ Pacjencjom (ogólnie odpowiadającym T1-4, N0-3, M0) i statusem sprawności WHO wynoszącym 0 lub 1 (załącznik 12.4.1) należy zaproponować radioterapię dwa razy dziennie z jednoczesną chemioterapią, jeśli występuje u nich choroba, którą można objąć radykalną radioterapią klatki piersiowej. Należy rozpocząć radioterapię podczas pierwszego lub drugiego cyklu chemioterapii [2019]. ▪ Jeśli pacjent odmówi lub nie jest w stanie poddać się radioterapii dwa razy dziennie, zaleca się radioterapię raz dziennie [2019]. ▪ Pacjencjom (ogólnie odpowiadającym T1-4, N0-3, M0), którzy nie są w stanie przyjmować jednoczesnej chemioradioterapii, ale reagują na chemioterapię należy leczyć sekwencyjną radykalną radioterapię klatki piersiowej [2019]. ▪ Pacjencjom w stanie sprawności WHO od 0 do 2, jeśli ich choroba nie uległa progresji po leczeniu pierwszego rzutu zaleca się profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) [2011, zmienione 2019].
SOEM 2022 [38] Hiszpania	Wtyczne dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym Klasyfikacja kliniczna I-IIA (T1-T2, N0, M0) ▪ Operacja powinna być zalecana u pacjentów w stopniu zaawansowania klinicznego I i II (cT1-2N0) (III, B). ▪ Lobektomia z systematyczną dysekcją węzłów chłonnych jest preferowaną procedurą chirurgiczną po ocenie stopnia zaawansowania śródpiersia (II, A). ▪ Chemioterapia (ChT) oraz radioterapia (RT) klatki piersiowej (IV, A) podawana jednocześnie (opcja preferowana) lub sekwencyjnie (IV, A), powinna być zalecana u pacjentów z R0 pN1-pN2 lub R1-R2 po operacji. ▪ Pacjencjom z chorobą N0 należy zalecić chemioterapię adiuwantową (IV, A) ▪ Radioterapia stereotaktyczna (SBRT) (≥50 Gy) stanowi alternatywę dla pacjentów z DRP w stadium I-IIA z przeciwwskazaniami chirurgicznymi lub odmawiających operacji. ▪ Po zakończeniu SBRT pacjenci powinni otrzymać cztery cykle chemioterapii uzupełniającej (III, A) ▪ Elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) nie jest zalecana w tej podgrupie pacjentów (II, E) Klasyfikacja kliniczna IIB-IIIIC (T3-4, N0 M0; T1-4, N1-3, M0) ▪ Pacjenci powinni być leczeni jednocześnie chemioterapią (ChT) i RT klatki piersiowej (I, A) ▪ Zalecana ChT to połączenie 4 cykli opartej na cisplatynie-etopozydzie (I, A). Karboplatyna może zastąpić cisplatynę w przypadku przeciwwskazań (II, A). Należy unikać zmniejszania dawki ChT, zwłaszcza podczas pierwszych dwóch cykli leczenia (II, B). ▪ Stosowanie granulocytów lub czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (G/GM-CSF) jest bezpieczne, gdy jest to klinicznie wskazane (II, B) 45 Gy z frakcją dwa razy dziennie (I, A) lub 60-70 Gy (II, A); z frakcją raz dziennie są akceptowanymi metodami leczenia. Każda z nich powinna być podawana jednocześnie z leczeniem systemowym (II, A). ▪ RT powinna być rozpoczęta już po 1. lub 2. cyklu ChT (II, A) ▪ Elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) (25 Gy w 10 frakcjach dziennych) powinna być podawana po chemioradioterapii (CRT) u pacjentów bez progresji (I, A) ▪ PCI z ominięciem okolicy hipokampa jest opcją alternatywną do PCI (II, B).

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
NHCPRC 2022 [43] (Chiny)	Wytczne dotyczące drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym DRP w stadium ograniczonym T1-2N0 - Po przeprowadzeniu systematycznego badania stopnia zaawansowania wykazującego brak przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, zalecana jest operacja + chemioterapia adjuwantowa (schemat leczenia oparty na cisplatynie z etopozydem lub karboplatynie z etopozydem, 4-6 cykli). - Jeśli rozpoznanie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia jest nadal niepewne po systematycznym badaniu stopnia zaawansowania, można zastosować mediastinoskopię, ultrasonografię endoskopową lub badanie patologiczne w celu wykluczenia potencjalnych przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia. - Pooperacyjna radioterapia adjuwantowa zalecana jest u pacjentów z przerzutami w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych (N1) lub 3-6 węzłach chłonnych (N2). Po operacji zaleca się elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI). DRP w stadium ograniczonym T1-2, N0 - Należy stosować skojarzoną chemioterapię i radioterapię. Elektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) jest zalecane, jeśli choroba (całkowita remisja lub częściowa remisja) jest pod kontrolą. ECOG PS 0-2 - Preferowana jest jednoczesna chemioradioterapia. Sekwencyjna chemioradioterapia jest dostępną opcją, jeśli pacjenci nie tolerują jednoczesnej chemioradioterapii.

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	ECOG PS 3-4 związany z DRP - Wszystkie czynniki powinny być brane pod uwagę kompleksowo, a schemat leczenia powinien być starannie dobrany. Należy rozważyć schemat jednolekowy lub schemat skojarzony z redukcją dawki - Jeśli wynik ECOG PS pacjentów osiągnie 2 punkty lub mniej po leczeniu, można rozważyć radioterapię sekwencyjną. Jeśli wynik w skali ECOG PS utrzymuje się powyżej 2 punktów, należy rozważyć radioterapię klatki piersiowej w zależności od konkretnych okoliczności. ECOG PS 3-4 niezwiązany z DRP Stosuje się najlepsze leczenie wspomagające
ESMO 2021 [24] (Europa)	Zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc - Operację można rozważyć u pacjentów z DRP w stopniu zaawansowania klinicznego I i II (cT1-2N0) jako element leczenia multimodalnego, po podjęciu decyzji przez komisję wielodyscyplinarną [III, B]. - W przypadku rozważania leczenia chirurgicznego wymagana jest patologiczna ocena stopnia zaawansowania choroby [IV, A]. - Po chirurgicznej resekcji DRP należy zastosować adiuwantową chemioterapię (ChT) [IV, A]. - U pacjentów z niecałkowitą resekcją R1-R2 lub mającymi przerzuty w 3–6 regionalnych węzłach chłonnych (N2) adiuwantowa ChT powinna być połączona z radioterapią (RT), najlepiej podana równolegle [IV, A]. Preferowaną chemioterapią u pacjentów z DRP w ograniczonym stopniu zaawansowania (stadium I-III) jest cisplatyna z etopozydem [I, A]. - Gdy cisplatyna jest przeciwwskazana z powodu chorób współistniejących, alternatywą jest karboplatyna z etopozydem [II, A]. - Stosowanie czynników wzrostu (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factors</i>, G-CSF) jest opcją leczenia zapobiegającą toksyczności hematologicznej [II, B]. Pacjenci z guzami T1-4N0-3M0 i dobrym stanem sprawności PS (0-1) powinni być leczeni za pomocą równoczesnej chemioradioterapii (CRT) klatki piersiowej [I, A]. Zalecany schemat frakcjonowania dawki wynosi 45 Gy dwa razy dziennie w 30 frakcjach [I, A]. - Radioterapię klatki piersiowej (RT) należy rozpocząć jak najwcześniej, począwszy od pierwszego lub drugiego cyklu chemioterapii [II, A]. - Jeśli ogólny stan sprawności (PS) pacjenta lub siła oddziaływania na sąsiednie narządy nie pozwalają na wczesne podanie RT klatki piersiowej, można ją przesunąć do rozpoczęcia trzeciego cyklu chemioterapii [II, B]. Sekwencyjna chemioradioterapia (CRT) jest opcją dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej CRT z powodu niskiego ogólnego stanu sprawności (PS), istniejących chorób współistniejących czy zaawansowania choroby [V, B]. - Zaleca się pominięcie elektrywnego napromieniowania węzłów chłonnych na rzecz selektywnego napromieniowania węzłów chłonnych (tj. zajętych węzłów zdefiniowanych jako wrażliwe na FDG w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (ang. <i>positron emission tomography</i>, PET-CT), powiększone w badaniu TK i/lub dodatnie w biopsji) [III, A]. - Pacjentom z DRP w stadium III z odpowiedzią po leczeniu (CRT) i PS wynoszącym 0-1 należy zaproponować elektrywnie napromieniowanie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) [I, A]. PCI można rozważyć u pacjentów z PS wynoszącym 2 [III, B]. - Rola PCI nie jest tak dobrze zdefiniowana u pacjentów z DRP w stadium I-II lub u osób w wieku 70 lat lub ostabionych. W takich przypadkach zaleca się wspólne podejmowanie decyzji (<i>shared decision making</i>).



^ Osoby, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu systemowym + jednoczesnej RT, mogą kontynuować leczenie durwalumabem do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. ^^ Cisplatyna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.

W najbardziej aktualnych dokumentach dotyczących praktyki klinicznej z 2025/2024 r. (NCCN 2025, NCI 2024, ASCO 2024) zalecane jest zastosowanie ocenianej interwencji – durwalumabu (nowy standard leczenia; pierwsza immunoterapia dedykowana wnioskowanej populacji chorych; w oparciu o wyniki badania ADRIATIC) jako terapii konsolidującej w leczeniu pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny:

- Wytyczne amerykańskie **NCCN 2025** [67] wskazują na zastosowanie durwalumabu jako terapii konsolidującej wśród **preferowanych opcji leczenia z najwyższą kategorią dowodów (kategoria 1)** u pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po jednoczesowej chemioradioterapii. Terapia durwalumabem może być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące;
- Podobnie wytyczne amerykańskie **NCI 2025** [69] rekomendują zastosowanie durwalumabu jako terapii konsolidacyjnej po chemioradioterapii z **najwyższym poziomem dowodów A1**, powołując się na wyniki badania ADRIATIC, w którym wykazano statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji (PFS);
- Wytyczne **ASCO 2024** [51] **zalecają, że immunoterapię konsolidacyjną durwalumabem** należy proponować pacjentom z DRP w stadium ograniczonym z ECOG 0-2, którzy ukończyli równoczesną chemioradioterapię, u których nie doszło do progresji choroby, po warunkiem braku obecności przeciwwskazań do immunoterapii (Siła rekomendacji: **strong**).

W pozostałych wytycznych (NICE 2019/2024 [72], SOEM 2022 [38], NHCPRC 2022 [43], ESMO 2021 [24]) nie odniesiono się do zastosowania ocenianej interwencji jako terapii konsolidującej w leczeniu pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Niemniej należy zauważyć, że wskazane wytyczne zostały wydane przed datą zarejestrowania i dopuszczenia leku do obrotu we wnioskowanym wskazaniu (FDA: 04.12.2024 r. [36] oraz EMA: 17.03.2025 r. [49]).

Warto dodatkowo podkreślić, że **produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) we wnioskowanym wskazaniu** (tj. leczeniu osób dorosłych z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium ograniczonym, u których choroba nie uległa progresji po jednoczesnym stosowaniu chemioterapii opartej na platynie i radioterapii) na podstawie wyników badania ADRIATIC **uzyskał 4/5 punktów w skali ESMO-MCBS¹** (ang. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*) [34] (stan na dzień 31.01.2025 r., czyli przed rejestracją w EMA).

Podsumowując, terapia konsolidująca durwalumabem stanowi jedyną opcję leczenia wymienianą w wytycznych klinicznych rekomendowaną do zastosowania u chorych z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Wszystkie ww. wytyczne są zgodne co do podstawowego leczenia drobnokomórkowego raka płuc w stadium ograniczonym i rekomendują jako standard leczenia **chemioradioterapię**. **Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej uzależniony jest od stadium zaawansowania nowotworu, ogólnego stanu chorego, wieku,**

¹ W przypadku wskazań nieleczniczych ocena 5 jest najwyższą możliwą oceną, a 4 jest również brana pod uwagę w celu szybkiego rozważenia refundacji.

a także jego preferencji. Preferowana chemioterapia oparta jest na cisplatynie i etopozydzie, a w przypadku przeciwwskazań do jej stosowania, alternatywą jest karboplatyna z etopozydem. **Radioterapię zaleca się rozpocząć podczas pierwszego lub drugiego cyklu chemioterapii**, preferując schemat 45 Gy w 30 frakcjach (dwa razy dziennie) lub ≥ 60 Gy raz dziennie. **Sekwencyjna chemioradioterapia (CRT) jest opcją dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do jednoczasowej CRT z powodu złego stanu sprawności (PS), czy występowania chorób współistniejących.** Napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (PCI) jest zalecane u pacjentów bez progresji po leczeniu CRT. Chirurgia może być rozważana w bardzo wczesnych stadiach choroby (T1-2 N0 M0). Leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów jest opcją zapobiegania toksyczności hematologicznej.

4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu (tj. leczenie dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny) nie są refundowane w Polsce żadne technologie medyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem 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., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są [77] w ramach:

1. Programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” dostępnych jest 17 substancji czynnych dla następujących grup pacjentów:

- 1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem **afatynibu** albo **ozymertynibu**;
- 1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem **ozymertynibu** po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR;
- 1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem **ozymertynibu** i potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR;
- 1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem **alektynibu**;
- 1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem **atezolizumabu**;
- 1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią;
- 1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:
 - **kryzotynib** (rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii),
 - **alektynib** (rearanżacja genu *ALK*) albo brygatynib (rearanżacja genu *ALK*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),

- **lorlatynib** (rearanżacja genu *ALK*) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji),
 - **entrektytib** (rearanżacja genu *ROS1*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii)
- 1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem:
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – **pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii**,
 - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – **pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny**,
 - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – **pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną**,
 - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – **niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią** (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
 - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ – **cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny**,
 - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – **durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny**,
 - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – **durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny**;
- 1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem **niwolumabu** albo **atezolizumabu** we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
- 1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem **nintedanibu**;
- 1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem **sotorasibu**;
- 1.12. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego **durwalumabem**;
- 1.13. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem **atezolizumabu** (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo **durwalumabu** (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i **etopozydem**

w fazie indukcji) – **dotyczy stadium choroby rozległej** wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;

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

2. Katalogu chemioterapii wg kodu ICD-10: C34 (raku płuca (ICD-10: C34):

- karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
- pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- gefitynib oraz erlotynib w leczeniu NDRP u dorosłych pacjentów w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu), z zaawansowaniem miejscowym (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV).

Szczegółowe informacje dotyczące refundowanych technologii medycznych dostępne są w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [77] oraz w ChPL poszczególnych substancji czynnych (produktów leczniczych).

4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

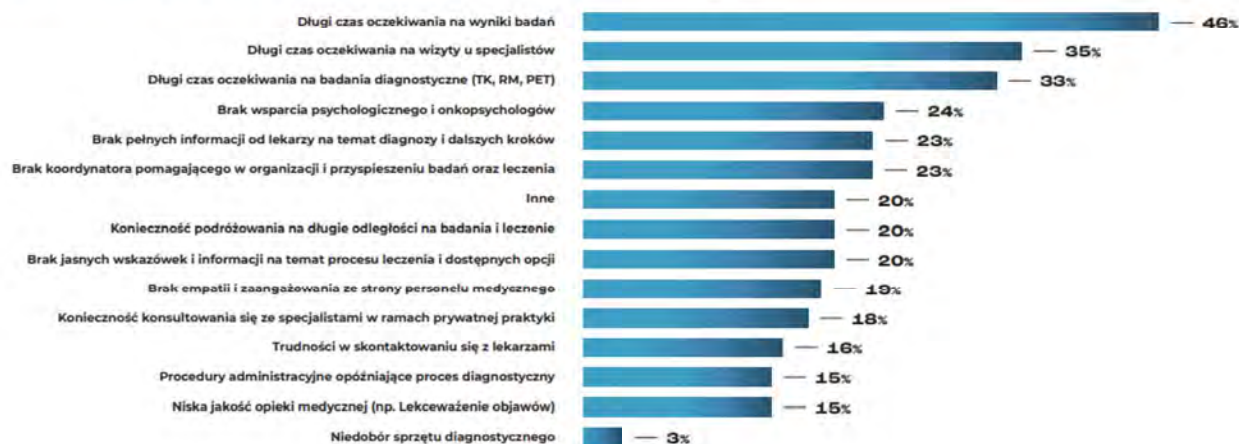
Rak płuca jest w Polsce główną przyczyną zgonów onkologicznych wśród kobiet i mężczyzn. Rocznie diagnozuje się około 23 tysięcy nowych przypadków zachorowań [91]. Według Europejskiego Systemu Informacji o Nowotworach (ECIS) w Polsce w 2022 r. **współczynnik zgonów z powodu nowotworów był najwyższy spośród wszystkich krajów UE** i wynosił 330,5/100 tys. osób (średnia dla UE: 264,3/100 tys.) [109].

Według raportu „Świadomość, doświadczenia i potrzeby diagnostyczne osób chorych na raka płuca oraz ich bliskich” przeprowadzonego w grupie 316 pacjentów i ich bliskich (w okresie od lipca do października 2024 r.) wynika, że **51% pacjentów przychodzi do lekarza pierwszego kontaktu już z objawami potencjalnej choroby** [91, 93]. Chorzy leczeni są objawowo, ale przede wszystkim z opóźnieniem otrzymują skierowanie na badania diagnostyczne. W badanej próbie najwięcej osób otrzymywało diagnozę w ciągu miesiąca (35%), w ciągu dwóch (24%) lub trzech (15%) miesięcy. **Największymi wyzwaniem dla respondentów po otrzymaniu informacji o wstępnej diagnozie w kierunku raka płuca są: silne emocje, niepewność co do dalszego postępowania, opóźnienia w diagnostyce, brak wsparcia medycznego oraz wyzwania związane z organizacją życia codziennego i utrzymaniem się w obliczu choroby.** Poczucie, że lekarze nie poświęcają/li wystarczającą ilość czasu na rozmowy z chorą/rym i na odpowiedzi na jej/jego pytania miało 19% chorych i 41% bliskich chorych. Zaledwie 11% chorych skorzystało ze wsparcia psychologicznego, znaczącej większości (67%) nie zostało ono zaproponowane [93].

Pacjenci z rakiem płuca najczęściej skarżą się na długi czas oczekiwania na wyniki badań (46%) oraz utrudniony dostęp do specjalistów (35%), co znacząco wpływa na proces diagnostyczny i leczenie.

Oczekiwanie na wizyty i wyniki badań rodzi stres, poczucie niepewności i ogranicza poczucie kontroli nad chorobą [93].

Rysunek 11. Najczęstsze problemy według chorych na raka płuca [93]



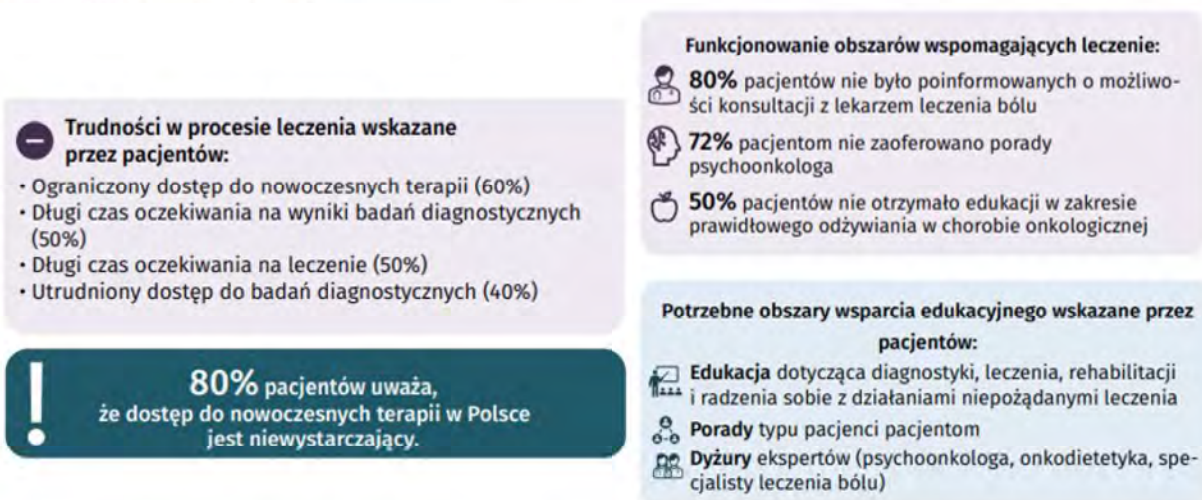
Bliscy pacjentów, często dorosłe dzieci opiekujące się starszymi rodzicami, dostrzegają te trudności w szerszym kontekście organizacyjnym – dla nich kluczowe jest długi czas oczekiwania na wyniki badań (58%), brak koordynacji opieki (52%), brak jasnych wskazówek i informacji na temat procesu leczenia i dostępnych opcji (51%), a także brak pełnych informacji od lekarzy na temat diagnozy i dalszych kroków (50%), czy dostateczne wsparcie psychologiczne (50%). Opiekunowie potrzebują łatwego dostępu do informacji i pomocy w zakresie opieki nad chorymi, co znacząco wpływa na ich komfort psychiczny. Częściej niż sami pacjenci wskazują także na niedobór pełnych informacji o leczeniu (50%) oraz brak odpowiedniego wsparcia ze strony personelu medycznego (43%). Zrozumienie procesu terapeutycznego i możliwość skutecznego planowania codziennej opieki jest dla nich kluczowe, zwłaszcza w przypadku starszych pacjentów wymagających większej pomocy. Jasne wytyczne i lepsza komunikacja mogłyby znacząco ułatwić opiekunom zapewnienie właściwego wsparcia chorym. Wyniki raportu ujawniają także, że odległość od miejsca zamieszkania jest najważniejszym kryterium wyboru ośrodka leczącego, dla 35% pacjentów – decydującym. Jednak ośrodki najbliższe miejsca zamieszkania mogą nie spełniać kryteriów kompleksowości i wysokiej specjalizacji.

Rysunek 12. Najczęstsze problemy według bliskich chorych na raka płuca [93]



Sekcja Raka Płuca Fundacji TO SIĘ LECZY przeprowadziła dwa badania opinii wśród pacjentów z rakiem płuca i ich bliskich odpowiednio w 2020 i 2021 roku [79]. Celem anonimowego badania było poznanie aktualnych potrzeb i wyzwań stojących przed pacjentami z rakiem płuca w systemie opieki zdrowotnej oraz wpływu pandemii koronawirusa na sytuację tej grupy chorych w Polsce. W obu badaniach udział wzięto łącznie 490 pacjentów z rakiem płuca. W badanej grupie najczęściej diagnozowanym nowotworem był niedrobnokomórkowy rak płuca, występujący u 75%, a drobnokomórkowy odpowiednio u 25%. **Za największe trudności w procesie leczenia respondenci wskazali: dostęp do nowoczesnych terapii (około 60%), czas oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych (ponad 50%), czas oczekiwania na leczenie (ponad 50%) oraz dostęp do badań diagnostycznych (ponad 40%) [79, 109].**

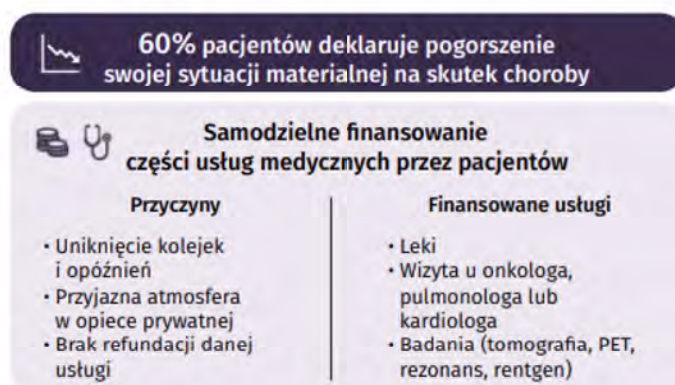
Rysunek 13. Wyniki badań przeprowadzonych przez Fundację TO SIĘ LECZY dotyczące opieki nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce [109]



Aż 80% respondentów uważa, że dostęp do nowoczesnych terapii jest w Polsce niewystarczający. Niewielki odsetek respondentów deklarowało, że miało wykonywane badania molekularne przed rozpoczęciem leczenia – odpowiednio 22% w 2020 i 27% w 2021 roku. Ponad 30% ankietowanych wskazało, że nie miało wykonywanych badań genetycznych. Ponad 40% ankietowanych wskazało, iż według ich oceny nie jest leczona najlepszą możliwą terapią. Ok. 25% respondentów zadeklarowało, że ma poczucie, iż jest leczona zgodnie z aktualnymi standardami klinicznymi. Większości ankietowanych (ok. 72%) nie zaoferowano porady psychoonkologa po diagnozie. Ponad 80% respondentów wskazało, że edukacja społeczna na temat profilaktyki onkologicznej jest niewystarczająca [79].

W raporcie opublikowanym przez Fundację TO SIĘ LECZY zaprezentowano także wyniki dotyczące sytuacji materialnej pacjentów [79].

Rysunek 14. Wyniki badań przeprowadzonych przez Fundację TO SIĘ LECZY dotyczące sytuacji materialnej pacjentów z rakiem płuca w Polsce [109]



Aż 60% chorych na raka płuca zadeklarowało pogorszenie sytuacji materialnej w wyniku choroby. Część pacjentów decydowała się także na samodzielne finansowanie niektórych usług medycznych. Wśród przyczyn samodzielnego (prywatnego) finansowania usług medycznych respondenci wskazywali najczęściej: uniknięcie kolejek i opóźnień (ok. 50% odpowiedzi), przyjazną atmosferę w opiece prywatnej, niedostępność lub brak refundacji danej usługi [79, 109].

W ramach raportu „Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce” opracowanym w 2025 r. przeprowadzono badania ankietowe [109] wśród 120 pacjentów z rakiem płuc. Wyniki badania wskazują, że aż **73% ankietowanych pacjentów jest nieaktywna zawodowo**, natomiast pacjenci pracujący (27%) oceniają, że ich **produktywność w pracy spadła o 36%**. Konsekwencje choroby odczuwają także opiekunowie pacjentów – 20% opiekunów musiało ograniczyć czas pracy z powodu choroby bliskiej osoby. Wyniki badania wskazują na duże obciążenie związane z koniecznością dojazdów do ośrodka celem podania leków. **Aż 45% pacjentów ocenia, iż dojazdy znacząco dezorganizują ich życie rodzinne i zawodowe.** Wyniki badania podkreślają, jak poważne mogą być skutki długich i kosztownych podróży do ośrodków, zwłaszcza dla osób starających się pogodzić aktywność zawodową z leczeniem onkologicznym [109].

Badanie ukazuje szeroki zakres konsekwencji, które rak płuca i proces leczenia niosą dla pacjentów oraz ich bliskich. Choroba obciąża finansowo, ogranicza aktywność zawodową i wprowadza znaczące zmiany w życiu codziennym. Wyniki te podkreślają potrzebę poprawy modelu leczenia, bardziej dostosowanego do stylu życia pacjentów oraz opracowanie dodatkowych form wsparcia, które mogłyby pomóc pacjentom i ich rodzinom radzić sobie z wyzwaniami związanymi z leczeniem. Podsumowanie wyników badania przedstawiono na poniższym rysunku [109].

Rysunek 15. Podsumowanie wyników badania ankietowego przeprowadzonych w ramach raportu „Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce” [109]



Choroba i proces leczenia mają istotny wpływ na życie pacjentów i ich rodzin, zarówno pod względem finansowym, jak i organizacyjnym, generując znaczne koszty i dezorganizację życia codziennego.

Wyniki i wnioski z powyższych badań wskazują, iż potrzebne są zintensyfikowane działania na rzecz usprawnienia opieki onkologicznej w Polsce, w szczególności w zakresie poprawy dostępu do kompleksowej diagnostyki (patomorfologicznej i molekularnej), przyspieszenia czasu do rozpoczęcia leczenia oraz **zwiększenia dostępu do nowoczesnych terapii celowanych i immunoterapii** [79].

Ekspertsi podkreślają, że dalszy rozwój innowacyjnych form terapii, może znacząco poprawić jakość życia pacjentów i efektywność systemu ochrony zdrowia. Wprowadzenie modelu „odwróconej piramidy świadczeń” (polegający na przeniesieniu części opieki zdrowotnej, w tym podawania leków, ze szpitali do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) oraz **zwiększenie dostępu do nowoczesnych terapii powinno stać się priorytetem w organizacji opieki onkologicznej w Polsce** [75]. Ekspertsi i organizacje pacjenckie apelują o wprowadzenie zmian systemowych, które umożliwią finansowanie badań molekularnych w trybie ambulatoryjnym oraz skrócą czas oczekiwania na diagnozę, co jest kluczowe dla poprawy wyników leczenia raka płuca w Polsce [90].

Polska Grupa Raka Płuca, eksperci kliniczni, Towarzystwa Naukowe i Organizacje Pacjentów wspólnie opracowali dokument: „Misja Rak Płuca 2024-2034” [64], który wskazuje najważniejsze wyzwania i rekomendacje w zakresie poprawy opieki nad pacjentem z rakiem płuca w Polsce. **W raporcie podkreślano między innymi, iż immunoterapia i leczenie celowane są w Polsce stosowane o 52%-63% rzadziej niż zaleca to Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.** Co więcej, zwrócono uwagę na niewykorzystanie możliwości programu lekowego – **zbyt mała liczba pacjentów włączonych do programu spośród mogących odnieść korzyści z zastosowania innowacyjnego leczenia** (do czego przyczyniają się opóźnienia w diagnostyce, brak wykonywania pełnego panelu badań molekularnych, rozdrobnienie procesu leczenia i brak koordynacji, niedobory kadrowe, brak wiedzy specjalistów o aktualnych możliwościach refundowanego leczenia) [64]. Odpowiedzią na te wyzwania ma być między innymi wprowadzenie ustandaryzowanej, skoordynowanej oraz kompleksowej opieki nad pacjentami w ramach modelu *Lung Cancer Unit*, co pozwoli na lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę jakości ich życia oraz rokowania [64, 109].

A zatem w dalszym ciągu problemem i palącym wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje dostęp do nowoczesnych terapii w praktyce oraz przestrzeganie standardów klinicznych.

Warto również zauważyć, że chorzy z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (analizowana populacja) **nie mają obecnie dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczenia (immunoterapii).** Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.** Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych **stanowi zatem ważną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.**

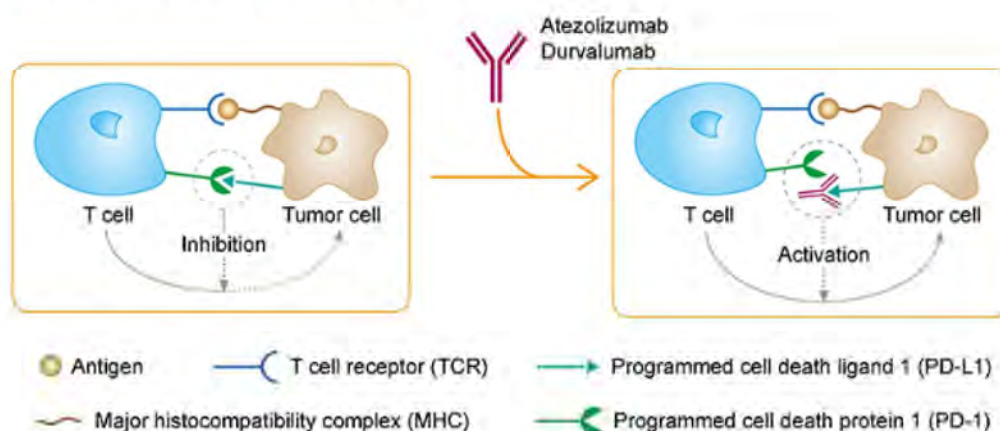
Podsumowując, rak płuca stanowi nadal jedno z największych wyzwań zdrowotnych w Polsce, zarówno pod względem obciążenia chorobą, jak i związanych z nią kosztów [89]. Pacjenci z rakiem płuca mierzą się z wieloma niezaspokojonymi potrzebami na różnych etapach choroby. **Kluczowe problemy obejmują brak dostępu lub ograniczona dostępność do nowoczesnych terapii, trudności w szybkim dostępie do diagnostyki, oraz niedostateczne wsparcie psychologiczne i edukacyjne.** Chorzy często doświadczają długiego oczekiwania na wyniki badań i rozpoczęcie leczenia, co wpływa na skuteczność terapii. Wielu pacjentów wskazuje na brak kompleksowej informacji na temat choroby, jej przebiegu i dostępnych metod leczenia, co powoduje poczucie zagubienia. Istotnym problemem jest także brak koordynacji opieki, co utrudnia sprawne przechodzenie między kolejnymi etapami leczenia. Dodatkowo, pacjenci i ich bliscy często czują się pozostawieni bez odpowiedniego wsparcia psychologicznego i społecznego. **Brakuje także świadomości na temat znaczenia wczesnej diagnostyki oraz możliwości korzystania z nowoczesnych terapii, co zmniejsza szanse na poprawę wyników leczenia.**

5. Interwencja

Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję liganda 1 programowanej śmierci komórki (PD-L1) z częsteczkami PD-1 i CD80 (B7.1) [17, 25]. Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [17].

Mechanizm działania durwalumabu zaprezentowano poniżej. Durwalumab blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80, co zapobiega sygnałowi hamującemu, pośredniczącemu przez fosfatazę tyrozynową SHP2. To umożliwia neoepitopowi wyrażonemu przez MHC-I stymulowanie odpowiedzi immunologicznej, prowadząc do uwalniania perforyn i granzymów, które mogą niszczyć komórki nowotworowe [25].

Rysunek 16. Mechanizm działania durwalumabu [25]



4 grudnia 2024 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) [36] zatwierdziła przedmiotową terapię produktem Imfinzi (durwalumab) w populacji dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w ograniczonym stadium zaawansowania, u których choroba nie uległa progresji po jednoczesnej chemioradioterapii opartej na platynie.

30 stycznia 2025 roku Komitet ds. Produktów leczniczych stosowanych u ludzi Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię, zalecając przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w leczeniu dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny [21]. Lek został dopuszczony do obrotu w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej **17 marca 2025 r.** [49].

Korzyści ze stosowania durwalumabu wykazano w oparciu o wyniki wieloośrodkowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania 3 fazy – ADRIATIC (NCT03703297) [18]. Wyniki badania stanowiły podstawę dopuszczenia leku Imfinzi do obrotu w Europie oraz na świecie (w Stanach Zjednoczonych). Z dostępnych danych wynika, że stosowanie durwalumabu istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 27% (HR=0,73; 95% CI: 0,57; 0,93; p=0,0104) przy wydłużeniu mediany przeżycia o 22,5 mies. (55,9 mies. vs 33,4 mies.) względem pacjentów leczonych placebo, jak i redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 24% (HR=0,76; 95% CI: 0,61; 0,95; p=0,0161) względem pacjentów leczonych placebo [18].

Durwalumab jest aktualnie jedyną immunoterapią możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, która wykazała statystycznie oraz klinicznie istotną korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia; placebo) u pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

5.1. Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego przez Europejską Agencję Leków (EMA) [17, 28].

Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) [17]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego	IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Durwalumab
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. ▪ Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. ▪ Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego). Pełny wykaz substancji pomocniczych zawarty w ChPL.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała – lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki).
Kod ATC	L01FF03
Postać farmaceutyczna (wygląd produktu leczniczego)	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	Dostępne są dwie wielkości opakowań produktu leczniczego Imfinzi. ▪ 2,4 ml (łącznie 120 mg durwalumabu) koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z szarym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym. Wielkość opakowania to 1 fiolka. ▪ 10 ml koncentratu (łącznie 500 mg durwalumabu) w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z białym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym. Wielkość opakowania to 1 fiolka. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer pozwolenia	EU/1/18/1322/002 120 mg fiolka EU/1/18/1322/001 500 mg fiolka
Mechanizm działania	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Parametr	Opis
	Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu (będącego inhibitorem CTLA-4) i durwalumabu (inhibitora PD-L1) powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.
Zarejestrowane wskazania w EMA	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapią produktem leczniczym Imfinzi podawanym jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK. - Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na > 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) - Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). Rak dróg żółciowych (RDŻ) - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC) - Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Rak endometrium - Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące.

Parametr	Opis
	– produktem Imfinzi w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) – produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR).
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.
Linia leczenia	Leczenie konsolidujące
Dawkowanie*	Dawkowanie w ograniczonym DRP: zalecana dawka durwalumabu podawanego w monoterapii to 1 500 mg co 4 tygodnie. Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (załącznik 0, Tabela 29). Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w załączniku 12.2 Tabela 27 (oraz w ChPL punkt 4.4, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny).
Czas trwania leczenia*	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 24 miesiące
Sposób podawania	Produkt leczniczy Imfinzi jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Lek należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnej przez 1 godzinę. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem zawarta w ChPL punkt 6.6.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Imfinzi w ChPL i w Ulocie dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania leku Imfinzi są stale monitorowane. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym (w tym plan zarządzania ryzykiem) są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu .

Parametr	Opis
Niezbędne informacje dodatkowe	<u>Przeciwwskazania</u> Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u> Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 29 (załącznik 0). W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania Imfinzi lub Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1, należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. <u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Reakcje związane z infuzją</u> Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych. <u>Wykaz substancji pomocniczych</u> ▪ Histrydyna ▪ Histrydyny chlorowodorek jednowodny ▪ Trehaloza dwuwodna ▪ Polisorbat 80 ▪ Woda do wstrzykiwań <u>Nie zgodności farmaceutyczne</u> Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.
Działania niepożądane	Bezpieczeństwo produktu Imfinzi stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 642 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt Imfinzi podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE było zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%) Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,1% pacjentów.

Parametr	Opis
	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,3%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/ zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [96]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 września 2018 r. [17]
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	24 kwietnia 2023 r. [17]
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	16 maja 2025 r. [28]
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Finansowany w ramach 2 programów lekowych [77]: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” w populacji: - dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych; B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (icd-10: c34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” w populacji: - chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem; - chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem - chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek ubiega się o dołączenie do istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie^
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL [17]; * Dotyczy wnioskowanego wskazania tj. ograniczonego DRP; ^Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [113] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie;

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej technologii dostępne są w ChPL Imfinzi (durwalumab) [17].

5.2. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla leku Imfinzi (durwalumab) we wnioskowanym wskazaniu przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [6],
- Niemcy: G-BA, *Gemeinsamer Bundesausschuss* [39],
- Francja: HAS, *The Haute Autorité de Santé* [42],
- Irlandia: NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics* [70],
- Wielka Brytania: NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence* [73] oraz Szkocja: SMC, *Scottish Medicines Consortium* [104],
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac* [81],
- Australia: PBAC, *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* [80] oraz MSAC, *Australian Government Department of Health and Aged Care, Medical Services Advisor Committee* [66],
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency* [15],
- Holandia: ZN (ZIN), *Zorginstituut Nederland* [117].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.05.2025 roku, przy zastosowaniu słów kluczowych: *Imfinzi*, *durwalumab* oraz *durvalumab*.

Tabela 23. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok	Kraj	Planowana data / rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
AOTMiT	Polska	–	Nie odnaleziono
G-BA	Niemcy	–	Nie odnaleziono
HAS	Francja	–	Nie odnaleziono
NCPE	Irlandia	TBC	W toku [71]
NICE	Wielka Brytania	20 sierpnia 2025	W toku [74]
SMC	Szkocja	TBC	W toku [105]
PHARMAC	Nowa Zelandia	–	Nie odnaleziono
PBAC	Australia	–	Nie odnaleziono
MSAC	Australia	–	Nie odnaleziono
CDA-AMC	Kanada	1 maja 2025 (rekomendacja wstępna)	Pozytywna warunkowa [16]
ZN (ZIN)	Holandia	–	Nie odnaleziono

TBC – do ustalenia (ang. *to be continued*)

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 22.05.2025 r. zidentyfikowano 1 wstępną **pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną CDA-AMC z 2025 r.** [16] w zakresie finansowania ocenianej interwencji (produktu leczniczego Imfinzi) w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

1 maja 2025 r. Komitet Ekspertów ds. Przeglądu Farmakoekonomicznego (ang. *Pharmacoeconomic Review Committee*, pERC) kanadyjskiej agencji CDA-AMC wydał wstępną **pozytywną rekomendacją refundacyjną** dla durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu, **pod warunkiem obniżenia ceny leku** celem uzyskania efektywności kosztowej. Komitet stwierdza, że wykazane zostały korzyści kliniczne ocenianej terapii DUR w porównaniu z PLC w oparciu o statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby oraz potwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa. W dokumencie stwierdza się, że obniżenie ceny durwalumabu jest wymagane, aby został on uznany za efektywny kosztowo przy progu 50 000 USD za QALY.

Wnioski dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu złożone zostały do agencji regulacyjnych w Wielkiej Brytanii [74] oraz Szkocji [105], a przeglądy dotyczące rekomendacji/opinii dla ocenianej interwencji są w toku. Ponadto, irlandzka Agencja NCPE zaleca przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznej (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej durwalumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki [71].

Szczegółowy opis uzasadnienia zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji przedstawiono w załączniku 12.1.

6. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [95, 113] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [4].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [95].

6.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym ocenianej interwencji (produktu leczniczego Imfinzi) jest leczenie dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z kryteriami do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [84] oraz ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Imfinzi [17].

Rozpatrując zatem wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na praktyce klinicznej drobnokomórkowego raka płuc dla wskazanej powyżej populacji pacjentów.

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu tj. w leczeniu chorych z ograniczoną postacią (I-III stopień wg klasyfikacji TNM) drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, **nie jest obecnie refundowana żadna substancja czynna** [77]. **Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.**

Zgodnie z aktualnymi zapisami dostępnego programu lekowego B.6 [77] jedynie chorzy z **drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej** (IV stopień wg klasyfikacji TNM) mają dostęp do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem:

- **atezolizumabu** w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji albo,
- **durwalumabu** w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) oraz etopozydem w fazie indukcji.

Wobec powyższego, obecnie program lekowy B.6 nie uwzględnia leczenia wnioskowanej populacji pacjentów z ograniczoną postacią (I – III stopień wg klasyfikacji TNM) drobnokomórkowego płuca.



[REDACTED]

[REDACTED]

Durwalumab stanowi jedyną opcję terapeutyczną wymienianą w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024; szczegóły patrz rozdział 4.1.2) jako leczenie konsolidujące u dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce oraz opinii eksperta klinicznego wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „*watch and wait*”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu [95, 113], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [4] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią eksperta klinicznego [54]).

7. Istotne punkty końcowe

W wyborze ocenianych efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [4], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej odnoszące się do poniższych kategorii:

- śmiertelności (ang. *mortality*),
- przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*),
- tolerancji i bezpieczeństwa (zdarzeń/działań niepożądanych z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Wybór punktów końcowych poddanych ocenie powinien być ściśle skorelowany ze specyfiką ocenianej jednostki chorobowej.

W opisie problemu zdrowotnego wykazano, że celem leczenia ograniczonej postaci DRP jest uzyskanie trwałej remisji, a potencjalnie – wyleczenia choroby, natomiast w przypadku, gdy choroba przejdzie w stadium rozległe dostępne leczenie ma już charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia.

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach: wytycznych EMA zaktualizowanych w 2023 r. „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [27] oraz FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [37].

Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [27]

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku badań III fazy wymienia się:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) / przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR).

Wykazane korzystne efekty OS stanowią najbardziej przekonujący wyniki badania klinicznego zarówno z perspektywy klinicznej, jak i metodologicznej – OS uważane jest za najważniejszy punkt końcowy oceny skuteczności celem określenia pozytywnego bilansu korzyści i ryzyka.

W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i *vice versa*.

Bez względu na to czy PFS lub OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy powinny być również przedstawione następujące parametry oceny skuteczności:

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR),
- odsetek stabilizacji nowotworu (ang. *rate of tumour stabilisation*),
- ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) i wyników raportowanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:

- czas trwania odpowiedzi;

- monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.

Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.

Wytyczne FDA dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [37]

Istotne punkty końcowe wskazywane w dokumencie FDA:

- przeżycie całkowite (OS);
- czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) lub zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS),
- ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR),
- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR),
- biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych,
- ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta wiążących się z oceną objawów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Tabelaryczne podsumowanie rekomendowanych punktów końcowych wskazanych przez powyższe organy regulacyjne (EMA, FDA) przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Punkty końcowe wskazane w wytycznych EMA i FDA [27, 37]

Punkty końcowe dla onkologii wg wytycznych		EMA	FDA
OS*	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)	+	
PFS*	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)	+	
DFS*	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)	+	
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)	+	
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)	+	
ORR	Obiektywny / ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective / overall response rate</i>)	+	
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)	+	
Markery	Monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu	+	
HRQoL	Ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)	+	
PROs	Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)	+	
RTM	Odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>)	+	–
DoR	Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)	+	–
PFS2	PFS w terapii następnej linii	+	–

*Jeśli PFS lub DFS jest wybranym głównym (pierwszorzędowym) punktem końcowym, OS należy zgłosić jako drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

Zdecydowana większość badań klinicznych dotyczących oceny terapii nowotworowych w ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Stanowią one standard oceny odpowiedzi na leczenie zarówno w badaniach klinicznych, jak również w praktyce klinicznej. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi terapię. Są to kryteria klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzone zostały badania obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza.

W badaniu rejestracyjnym ADRIATIC dla durwalumabu w ocenianym zastosowano wskazane kryteria RECIST w wersji 1.1 [18]. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: OS i PFS w ocenie BICR (ang. *blinded independent central review*).

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [82]

Parametr	Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.
Odpowiedź całkowita (CR)	- Ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem - Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm - Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych) - Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	- Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym - Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.

Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

W wyborze punktów końcowych do oceny analizy efektywności klinicznej dla durwalumabu uwzględniono powyżej cytowane dane literaturowe, specyfikę jednostki chorobowej jaką jest drobnokomórkowy rak płuca oraz dostępność punktów końcowych uwzględnionych w zidentyfikowanym badaniu klinicznym ADRIATIC.

Tabela 26. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
- Przeżycie całkowite (OS); - Przeżycie bez progresji choroby (PFS); - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, progresja choroby);	- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych); - Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs): AEs ogółem, AEs potencjalnie związane z leczeniem, ciężkie AEs; - Poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia oraz AEs stopnia 3-4);

▪ Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2); ▪ Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM); ▪ Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej; ▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta dotyczące jakości życia i objawów choroby (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13).	▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; ▪ Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Ekspozycja na badane leczenie.
--	---

Zasadność wyboru wskazanych powyżej punktów końcowych znajduje potwierdzenie, zarówno w wytycznych metodologicznych EMA [27] i FDA [37] dedykowanych ocenie leków przeciwnowotworowych, jak również w dokumentacji rejestracyjnej ocenianej interwencji [17].

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia zostaną przedstawione dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. W ramach analizy klinicznej dane z analizy post-hoc będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach.

8. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych (innych opublikowanych przeglądów systematycznych) porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wybranej technologii alternatywnej (komparatora) w populacji docelowej.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS+.

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W ramach analizy efektywności praktycznej uwzględnione zostaną badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD) oceniające efektywność praktyczną ocenianej interwencji.

W uzasadnionych sytuacjach dopuszczona zostanie możliwość uwzględnienia w analizie klinicznej nieopublikowanych danych, odnoszących się do efektywności eksperymentalnej lub praktycznej. W każdym przypadku ocena efektywności opierać się będzie na danych naukowych, cechujących się najwyższym poziomem wiarygodności. Stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostanie opatrzony komentarzem.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC.

W uzasadnionych przypadkach do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączone zostaną dowody naukowe z niższych poziomów hierarchii dowodów naukowych zawierające informacje istotne dane z zakresu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu, w analizie klinicznej uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

9. Zakres i kierunki analiz

Analizy farmakoekonomiczne dla terapii konsolidującej durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [4],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw [113],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [95],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins, 2024) [44],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [60].

9.1. Zakres raportu HTA – główne założenia

Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego [84].

Interwencja: Imfinzi (durwalumab, DUR) stosowany w monoterapii jako leczenie konsolidujące – schemat dawkowania i sposób podania zgodnie z ChPL [17] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [84].

Komparator: Placebo (PLC) rozumiane jako aktywny nadzór / aktywna obserwacja, czyli strategia „*watch and wait*” polegająca na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia.

Wnioskowane warunki refundacji:

- Tryb refundacji: Program lekowy [84]
- Wnioskowany produkt: Imfinzi (durwalumab), 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowania: 1 fiolka z 2,4 ml koncentratu (GTIN 05000456031486); 1 fiolka z 10 ml koncentratu (GTIN 05000456031493)
- Poziom odpłatności: Bezpłatnie
- Grupa limitowa: Istniejąca grupa limitowa: 1218.0, Durwalumab
- Instrument dzielenia ryzyka: TAK

9.2. Zakresy poszczególnych analiz

Zakres analizy klinicznej (AKL)

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) stosowanego w monoterapii jako leczenie konsolidujące w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną

postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyn, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [84].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej durwalumabu (DUR) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (placebo, PLC).

Analiza kliniczna (AKL) będzie zawierać wszystkie niezbędne komponenty, w tym:

- przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania zawierającą słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;
 - w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,
- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatorów w populacji docelowej (szczegóły w AKL [5]),
- dodatkowe analizy: ocena efektywności praktycznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla wnioskowanej interwencji z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.
- ocenę wiarygodności włączonych badań.

Zakres analizy ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna będzie miała na celu ocenę opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej i przeprowadzona zostanie techniką użyteczności kosztów zgodnie z wynikami analizy klinicznej względem wybranego komparatora (placebo).

W ramach analizy uwzględnione zostaną następujące elementy:

- perspektywa: płatnika publicznego,
- analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna),
- wyniki AE: ICUR, całkowite i inkrementalne koszty oraz QALY porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości,
- obliczenia będą przeprowadzone z/bez uwzględnienia mechanizmu RSS,
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami; w przypadku analizy użyteczności kosztów przegląd systematyczny użyteczności,
- horyzont czasowy analizy: horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W ramach analizy wpływu na budżet wykonane zostaną następujące aktywności:

- określenie liczebności populacji docelowej,
- oszacowanie udziału w rynku wnioskowanej interwencji w populacji docelowej,
- oszacowanie wydatków/oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w przypadku dwóch scenariuszy:

- scenariusza nowego: sytuacji, w której oceniana interwencja jest refundowana i wydawana bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria,
 - scenariusza istniejącego: obrazującego obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej,
- oszacowanie inkrementalnych wydatków/oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych stanowiących różnicę między prognozami dla scenariusza nowego i istniejącego,
- obliczenia będą przeprowadzone z oraz bez uwzględnienia mechanizmu RSS,
- ocena etycznych i społecznych konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu,
- horyzont czasowy analizy: 3-letni.

10. Piśmiennictwo

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zlecenie nr 87/2021; Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021: Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AWA/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AWA_2021.07.15_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.].
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zlecenie nr 97/2024. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/097/AWA/97_OT.423.1.35.2024_Tecentriq_AWA_BIP_REOPTR.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.].
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf [data dostępu: 21.05.2025].
5. [Redacted]
6. AOTMiT, <https://www.aotm.gov.pl/> [data dostępu 21.05.2025 r.]
7. AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Analiza kliniczna do zlecenia 87/2021: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AW/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AKL.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.]
8. ASCO guidelines, methodology manual <https://cdn.bfldr.com/KOIHB2Q3/as/q3p3pw3xfmq2svntp76hpbm/Guidelines-Methodology-Manual> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
9. Baranova K. (2023) Rak drobnokomórkowy płuc <https://www.mypathologyreport.ca/pl/diagnosis-library/small-cell-carcinoma-of-the-lung/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
10. Bączek I. (2025) Rak płuc zbiera żniwo wśród Polaków. Bez tego trudno będzie o poprawę, <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Rak-pluc-zbiera-zniwo-wsrod-Polakow-Bez-tego-trudno-bedzie-o-poprawe.269166.1013.html> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
11. Bebb, D. G., Murray, C., Giannopoulou, A., & Felip, E. (2023). Symptoms and Experiences with Small Cell Lung Cancer: A Mixed Methods Study of Patients and Caregivers. *Pulmonary therapy*, 9(3), 435–450. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00229-9> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
12. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*

14. Cancer Council Australia – guidelines <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/guidelines-lung-cancer> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
15. CDA-AMC, <https://www.cda-amc.ca/> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
16. CDA-AMC: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0389_DRAFT_Rec.pdf; <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-2> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
17. Charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (durwalumab); https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf; data ostatnie aktualizacji na stronie EMA: 16.05.2025 r. [data dostępu 20.05.2025].
18. Cheng, Y., Spigel, D. R., Cho, B. C. i wsp. ADRIATIC Investigators (2024). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine, 391(14), 1313–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404873>.
19. Chiou, L. J., Lin, Y. Y., & Lang, H. C. (2024). Effects of Symptom Burden on Quality of Life in Patients with Lung Cancer. Current oncology (Toronto, Ont.), 31(10), 6144–6154. <https://doi.org/10.3390/curroncol31100458> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
20. Cockrum P., Dieguez G., Smith RA., Ramirez RA (2022) EP14.05-013 Real-World Resource Use and Costs by Stage and Platinum Sensitivity among Medicare Patients with Small Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology, Volume 17, Issue 9, Supplement, Pages S548-S549.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Imfinzi (durvalumab); EMA/CHMP/27692/2025 30 January 2025; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imfinzi-ii-69_en.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.]
22. Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer National Clinical Guideline No. 16 <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
23. Didkowska JA, Wojciechowska U, Barańska K et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Warszawa 2023. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf (data dostępu: 21.05.2025 r.)
24. Dingemans, A. C., Früh, M., Ardizzoni, A., Besse, B., Faivre-Finn, C., Hendriks, L. E., Lantuejoul, S., Peters, S., Reguart, N., Rudin, C. M., De Ruyscher, D., Van Schil, P. E., Vansteenkiste, J., Reck, M., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2021). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 32(7), 839–853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
25. Durvalumab overview – Creative Biolabs <https://www.creativebiolabs.net/durvalumab-overview.htm> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
26. El-Turk, N., Chou, M. S. H., Ting, N. C. H., Girgis, A., Vinod, S. K., Bray, V., & Dobler, C. C. (2021). Treatment burden experienced by patients with lung cancer. PloS one, 16(1), e0245492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245492> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
27. EMA, Evaluation of anticancer medicinal products, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6, Reference Number: EMA/CHMP/205/95 Rev.6, 18 November 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf (data dostępu 22.05.2025).
28. EMA: Imfinizi (durvalumab): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi#overview> [data dostępu: 22.05.2025 r.].

29. Enstone, A., Greaney, M., Povsic, M., Wyn, R., Penrod, J. R., & Yuan, Y. (2018). The Economic Burden of Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* - open, 2(2), 125–139. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0045-0> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
30. EORTC QLQ-C30, 10 najpopularniejszych standaryzowanych kwestionariuszy badających jakość życia w medycynie, <https://analizy.pl/10-najpopularniejszych-standaryzowanych-kwestionariuszy-badajacych-jakosc-zycia-medycynie/> (data dostępu 21.05.2025)
31. EORTC QLQ-C30, https://www.eubrest.org/wp-content/uploads/2023/03/Polish_Q_AXSANA_2.2.pdf (data dostępu 21.05.2025 r.)
32. EORTC Quality of Life, <https://qol.eortc.org/questionnaires/> [data dostępu 22.05.2025]
33. EQ-5D-5L, Stańczak-Mrozek K, QALY jako miara jakości życia, AOTMiT – POWER, <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%20C5%9Bci%20C5%BCycia.pdf> [data dostępu 21.05.2025 r.]
34. ESMO-MCBS score <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-483-1> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
35. EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument, Version 2.0, October 2013. Available from: URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf. Accessed 21 November 2013. [data dostępu: 21.05.2025 r.]
36. FDA approves durvalumab for limited-stage small cell lung cancer <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-limited-stage-small-cell-lung-cancer> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
37. FDA, Guidance document, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, December 2018, Content current as of: 05/07/2020, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> (data dostępu 21.05.2025).
38. García-Campelo R., Sullivan I., Arriola E., Amelia I., Juan Vidal O., Cruz-Castellanos P., Morán T., Reguart N., Zugazagoitia J., Dómine M. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). *Clinical guides in oncology*, Volume 25, pages 2679–2691.
39. G-BA, <https://www.g-ba.de/> [data dostępu 22.05.2025]
40. GLOBOCAN: <https://gco.iarc.fr/en> [data dostępu: 09.04.2025 r.]
41. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Nov 30;22(13):1486–92.
42. HAS, <https://www.has-sante.fr/> [data dostępu: 22.05.2025].
43. Health Commission Of The People's Republic Of China N. (2022). National guidelines for diagnosis and treatment of lung cancer 2022 in China (English version). *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*, 34(3), 176–206. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.03> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
44. Higgins J, Thomas J: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5, 2024, <https://training.cochrane.org/handbook/current> (data dostępu 12.04.2025).
45. ICD-10 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca – C34 <https://remedium.md/icd10/nowotwory/nowotwor-zlosliwy-oskrzela-i-pluca> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
46. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <https://remedium.md/icd10/> (data dostępu 22.05.2025)

47. ICD-11 2023 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
48. IDSA guidelines classification scheme https://www.wikidoc.org/index.php/IDSA_guidelines_classification_scheme [data dostępu: 21.05.2025 r.]
49. Imfinzi approved in the EU as first and only immunotherapy for limited-stage small cell lung cancer, published 17 March 2025 <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/imfinzi-approved-in-eu-for-limited-stage-sclc.html> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
50. Jassem J, Wysocki WM, Mejza F. Rak płuca. W: Interna Szczeklika 2023. eMPendium <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
51. Kalemkerian, G. P., Khurshid, H., Ismaila, N., & Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer Guideline Expert Panel (2025). Systemic Therapy for Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 43(1), 101–105. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02245> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
52. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1507-1508. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2238.
53. Konsekwencje społeczne choroby nowotworowej – perspektywa pacjenta: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/2707-konsekwencje-spoeczne-choroby-nowotworowej-perspektywa-pacjenta> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
54. [Redacted]
55. Krajowy Rejestr Nowotworów - Nowotwory płuca i opłucnej, <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa#page-main-image> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
56. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/raporty/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
57. Krawczyk P., Kowalski M., Ramlau R., Dziadziuszko R., Krzakowski M. Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca — stanowisko ekspertów. Onkol Prakt Klin Edu 2021;7(3):136-144.
58. LCA Lung Cancer Clinical Guidelines (2013), updated 2016 <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/lca-revised-lung-cancer-clinical-guidelines-december-2013-updated-march-2016-.pdf> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
59. Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®)—Health Professional Version, https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#_70 [data dostępu: 21.05.2025 r.]
60. Mandell BF: Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Reviewed/Revised Jul 2024, <https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> (data dostępu 14.04.2025).
61. Mapa potrzeb zdrowotnych <https://basiw.mz.gov.pl/> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
62. Medycyna praktyczna, https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 [data dostępu: 21.05.2025 r.]
63. Medycyna praktyczna, <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/skala/119778,skala-ecog> [data dostępu: 21.05.2025]
64. Misja rak płuca 2024-2034 dokument kierunkowy (2024), Polska Grupa Raka Płuca <https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2024/12/misja-rak-pluca-2024-RAPORT.pdf> [data dostępu: 21.05.2025 r.]

65. Morga J. (2025) Rosną koszty opieki nad chorymi z rakiem płuca <https://www.mp.pl/onkologia/aktualnosci/375941.rosna-koszty-opieki-nad-chorymi-z-rakiem-pluca> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
66. MSAC, Australian Government Department of Health and Aged Care, Medical Services Advisor Committee, https://www.msac.gov.au/search/funnelback?query=durvalumab&search_scope=0 [data dostępu 21.03.2025 r.]
67. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer, Version 4.2025 — January 13, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462> [data dostępu: 22.05.2025]
68. NCCN Guidelines for patients. Drobnokomórkowy rak płuca. 2024. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/sclc-patient-pol.pdf> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
69. NCI 2025 Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_83 last update March 26,2025 [data dostępu: 22.05.2025 r.]
70. NCPE, <http://www.ncpe.ie/> [data dostępu 22.05.2025 r.].
71. NCPE: durvalumab: <https://www.ncpe.ie/durvalumab-imfinzi-hta-id-25010/> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
72. NICE guideline. Lung Cancer: diagnosis and management. Published: 28 March 2019 Last updated: 8 March 2024 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
73. NICE, <https://www.nice.org.uk/> [data dostępu 22.05.2025 r.].
74. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10959> [data dostępu 22.05.2025 r.]
75. Niezbędna jest reforma modelu leczenia rak płuca, 2025 <https://www.isbzdrowie.pl/2025/03/niezbędna-jest-reforma-modelu-leczenia-raka-pluca/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
76. Obarska I., Kowalski D.M., Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca – szansa pacjentów na dłuższe życie, HealthCare System Navigator, Warszawa 2020. http://www.hcsnavigator.pl/Immunoterapia_w_drobnokomorkowym_raku_pluca.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.].
77. 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> [data dostępu 22.05.2025 r.].
78. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 6 września 2024 r. w sprawie kluczowych zaleceń w zakresie opieki onkologicznej dotyczących organizacji i postępowania klinicznego w nowotworach klatki piersiowej https://nio.gov.pl/wp-content/uploads/2024/11/Obwieszczenie_kluczowe-zalecenia-w-nowotworach-klatki-piersiowej.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.]
79. Opinie pacjentów nt. opieki i leczenia raka płuca w Polsce wnioski i rekomendacje (2022) https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/02/Raport-Rak-Pluca-TSL-2022_wersja_light.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.]
80. PBAC, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> [data dostępu 22.05.2025 r.].
81. PHARMAC, <https://www.pharmac.govt.nz/search?keyword=durvalumab&page=1> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
82. Płuzański A., Kryteria Oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY, Journal of Oncology 2014, 64(4):331–335, <https://docplayer.pl/42974982-Kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-recist-1-1.html> (data dostępu 22.05.2025).

83. Portal statystyczny ZUS <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [data dostępu: 27.03.2025 r.]
84. Projekt proponowanego programu lekowego dla durwalumabu jako leczenia konsolidującego u chorych z ograniczoną postacią DRP: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
85. PTOK 2022: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18 https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/OCP.2021.0022/62259; http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf; /Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja 2022, 8(1): 1-41/; doi: 10.5603/OCP.2021.0022 (data dostępu 21.05.2025).
86. Rajapakse P. (2021). An Update on Survivorship Issues in Lung Cancer Patients. World journal of oncology, 12(2-3), 45–49. <https://doi.org/10.14740/wjon1368> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
87. Rak drobnokomórkowy płuca – leczenie i rokowania. Aktualne standardy leczenia, Leczenie nowotworów, Nowotwory, Rak płuca. Styczeń 2024: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-drobnokomorkowy-pluc/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
88. Rak płuc – Onkonet https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.php#menu1 [data dostępu: 22.05.2025 r.]
89. RAK PŁUCA – 2021 Leczenie farmakologiczne, <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
90. Rak płuca – problemem brak dostępu do kompleksowych badań molekularnych i opóźnienia w diagnostyce, https://www.onkonet.pl/n_n_rakpluca_tosieleczy_2024.php [data dostępu: 22.05.2025 r.]
91. Rak płuca: wyzwania i potrzeby, <https://ruchonkologiczny.org.pl/plaster-na-raka-pomagamy-poradzic-sobie-z-choroba/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
92. Raport pod patronatem: Narodowego Instytutu Onkologii – PIB, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Patologów. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca: <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf> [data dostępu: 22.05.2025]
93. Raport z badania perspektywy chorych oraz bliskich chorych - Świadomość, doświadczenia i potrzeby diagnostyczne osób chorych na raka płuca, https://ruchonkologiczny.org.pl/wp-content/uploads/2024/11/PARS_RakPluca_Raport_11_2024.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.]
94. Roszkowski-Ślisz K. Nowotwory złośliwe płuc. https://web.archive.org/web/20070102012926/http://www.puo.pl/pdf/nowotwory_pluc.pdf [data dostępu: 22.05.2025 r.].
95. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [data dostępu: 21.05.2025 r.].
96. RPL, Rejestr produktów leczniczych: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 22.05.2025 r.].
97. Rudin, Charles M et al. “Small-cell lung cancer.” Nature reviews. Disease primers vol. 7,1 3. 14 Jan. 2021, doi:10.1038/s41572-020-00235-0.
98. Sas-Korczyńska Beata [Oddział Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie]. Postępowanie u chorych na drobnokomórkowego raka płuca – ocena zaawansowania nowotworu i chemioradioterapia. Onkol Dypl 2014; 11 (3): <https://podyplomie.pl/onkologia/16572.postepowanie-u-chorych-na-drobnokomorkowego-raka-pluca-ocena->

- [zaawansowania-nowotworu-i?srsltid=AfmBOorwPU4OwaKnHq-GNvSpArjkrYY48xeQ-vimlpmylZTu_DCQvGS](#) [data dostępu: 22.05.2025 r.]
99. Siddiqui F., Vaqar S., Siddiqui A. Lung Cancer, last update: May 8, 2023 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
100. Skala ECOG: https://pl.wikipedia.org/wiki/Skala_ECOG#cite_note-3 [data dostępu: 22.05.2025 r.]
101. Skala jakości życia EQ-5D oraz EQ-5D VAS <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
102. Skale jakości życia <https://qol.eortc.org/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
103. Small Cell Lung Cancer, Lungevity <https://www.lungevity.org/sites/default/files/request-materials/LUNGevity-SCLC-booklet-051519.pdf> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
104. SMC, <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=durvalumab> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
105. SMC: durvalumab: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2818/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
106. Sprawność Karnofsky'ego: <https://portal.abczdrowie.pl/sprawnosc-karnofsky-ego> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
107. Stencel N., Szczot J., Konczewska L., Skrzypczak K., Stuczyński S., Krala-Szkaradowska M. Nowy labirynt danych w świecie raka płuca: aktualna epidemiologia, metody profilaktyki, przyszłe kierunki -- przegląd literatury. Family Medicine Forum / Forum Medycyny Rodzinnej, 2024, Vol 18, Issue 2, p74; https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/99441 [data dostępu: 22.05.2025 r.]
108. Sun, A., Durocher-Allen, L. D., Ellis, P. M., Ung, Y. C., Goffin, J. R., Ramchandrar, K., & Darling, G. (2018). Guideline for the Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-line Chemotherapy. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)), 30(10), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.06.008> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
109. Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce: <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2025/03/15-rap-rak-pluca-2024-www.pdf> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
110. Śliwczynski A. (2019) Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca/populacja I koszty bezpośrednie w Polsce w latach 2012; 2015; 2017. W: Nojszewska E. Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze.
111. Tabor Sylwia [Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie]. Standard postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA 2020, tom 6, supl. D; https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/download/69446/51112 [data dostępu: 22.05.2025 r.]
112. Termedia, Antczak A. Nowości w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (2022). Tekst opublikowano w Kurierze Medycznym 8/2021: <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Nowosci-w-leczeniu-drobnokomorkowego-raka-pluca,45113.html> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
113. Ustawa dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> [data dostępu: 21.05.2025 r.]
114. W trosce o chorego pracownika. Mam raka i chcę pracować! O roli aktywności zawodowej w życiu osób chorujących onkologicznie. <https://wtrosceochoregopracownika.pl/mam-raka-i-chce-pracowac-o-roli-aktywnosci-zawodowej-w-zyciu-osob-chorujacych-onkologicznie/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]
115. Wytyczne Narodowego Instytutu Onkologii (NSO) <https://nio.gov.pl/instytut/nso/nso-wytyczne/> [data dostępu: 22.05.2025 r.]

116. Zhong L, Suo J, Wang Y, Han J, Zhou H, Wei H, Zhu J. Prognosis of limited-stage small cell lung cancer with comprehensive treatment including radical resection. *World J Surg Oncol*. 2020 Feb 3;18(1):27. doi: 10.1186/s12957-020-1807-1.
117. ZN (ZIN), <https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?trefwoord=durvalumab&search-submit=> [data dostępu: 22.05.2025 r.].

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA.....	10
Tabela 2. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 [45].....	11
Tabela 3. Klasyfikacja TNM w raka płuca (na podstawie wytycznych PTOK 2022 [85]).....	13
Tabela 4. Ogólny podział nowotworów złośliwych płuca [50]	15
Tabela 5. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca wg WHO [85]	16
Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca [50]	20
Tabela 7. Zapadalność na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN dla roku 2022 [56]	23
Tabela 8. Zachorowania na raka płuca (ICD-10 C34) w latach 1999-2022 na podstawie danych KRN [56]	23
Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem raka płuca w latach 2023-2028	24
Tabela 10. Chorobowość na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN 2021 [56]	24
Tabela 11. Umieralność na raka oskrzela i płuca na podstawie danych KRN [56]	25
Tabela 12. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji.....	31
Tabela 13. Koszty ponoszone przez NFZ na leczenie raka płuca w Polsce w 2023 r. wg danych uzyskanych od NFZ [109]	34
Tabela 14. Całkowite koszty bezpośrednie niemedyczne leczenia raka płuca [109]	34
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [83]	35
Tabela 16. Całkowite koszty absenteizmu związane z rakiem płuca w 2023 roku [109]	35
Tabela 17. Całkowite koszty absenteizmu związane z rakiem płuca w 2023 roku [109]	35
Tabela 18. Całkowite koszty opieki nieformalnej związanej z rakiem płuca w 2023 roku [109]	35
Tabela 19. Obciążenie chorobowe stanowiące przez nowotwory tchawicy, oskrzeli i płuc na 100 tys. mieszkańców (we wszystkich grupach wiekowych) [61].....	37
Tabela 20. Polskie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z DRP	43
Tabela 21. Przegląd zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w ograniczonym stadium choroby.....	46
Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) [17]	63
Tabela 23. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych dla ocenianej interwencji	68
Tabela 24. Punkty końcowe wskazane w wytycznych EMA i FDA [27, 37]	73
Tabela 25. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [82]	74
Tabela 26. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	74
Tabela 27. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji	90
Tabela 28. Warunki refundacji dla durwalumabu wraz z uzasadnieniem (CDA-AMC 2025) [16].	90
Tabela 29. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi lub Imfinzi w skojarzeniu z innymi produktami [17].....	91

Tabela 30. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnowsky'ego [62, 63]	100
---	-----

Spis rysunków

Rysunek 1. Przedstawianie rozmiaru, objętości i lokalizacji guza w drobnokomórkowym raku płuca w ograniczonym stadium choroby (LS SCLC) oraz rozległym stadium choroby (ES SCLC)	12
Rysunek 2. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (na podstawie wytycznych PTOK 2022 [85])	18
Rysunek 3. Liczba nowych zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w 2022 r. i 2040 r. wg KRN, GUS i ECIS [109] ...	25
Rysunek 4. Zapadalność na nowotwory na świecie wg GLOBOCAN 2022 [40]	27
Rysunek 5. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na raka tchawicy, oskrzeli i płuc wg GLOBOCAN 2022 [40].....	27
Rysunek 6. Umieralność na nowotwory na świecie wg GLOBOCAN 2022 [40]	28
Rysunek 7. Koszty związane z rakiem płuca w Polsce w 2023 r.[109].....	36
Rysunek 8. Obciążenie pacjentów z powodu zastosowanego leczenia raka płuca [26]	37
Rysunek 9. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 roku [89].....	38
Rysunek 10. Zasady leczenia pierwotnego chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) [85]	40
Rysunek 11. Najczęstsze problemy według chorych na raka płuca [93].....	57
Rysunek 12. Najczęstsze problemy według bliskich chorych na raka płuca [93]	57
Rysunek 13. Wyniki badań przeprowadzonych przez Fundację TO SIĘ LECZY dotyczące opieki nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce [109].....	58
Rysunek 14. Wyniki badań przeprowadzonych przez Fundację TO SIĘ LECZY dotyczące sytuacji materialnej pacjentów z rakiem płuca w Polsce [109]	59
Rysunek 15. Podsumowanie wyników badania ankietowego przeprowadzonych w ramach raportu „Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce” [109]	60
Rysunek 16. Mechanizm działania durwalumabu [25]	62

Spis wykresów

Wykres 1. Współczynniki zachorowań na nowotwory oraz współczynniki liczby zgonów z powodu nowotworów w krajach Unii Europejskiej wg ECIS [109].....	33
---	----

12. Załączniki

12.1. Opis rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Aktualnie nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla leku durwalumab w przedmiotowym wskazaniu (stan na dzień: 22.05.2025 roku).

Tabela 27. Opis i uzasadnienie rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie rekomendacji
AOTMiT	-	-
G-BA	-	-
HAS	-	-
NCPE	-	-
NICE	-	-
SMC	-	-
PHARMAC	-	-
PBAC	-	-
CDA-AMC 2025 [16]	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po CRT opartej na pochodnych platyny (wskazanie zgodne z rejestracją)	Pozytywna rekomendacja dot. refundacji durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem obniżenia ceny leku, tak aby został on uznany za efektywny kosztowo. Szczegółowe kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Warunki refundacji dla durwalumabu wraz z uzasadnieniem (CDA-AMC 2025) [16].

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia
Warunki wstępne		
Leczenie DUR powinno być rozpoczęte u pacjentów ≥ 18 r.ż., którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: 1.1. Histologicznie lub cytologicznie udokumentowany ograniczony DRP (stopień I do III wg AJCC, wydanie 8). 1.2. Ukończyli 4 cykli CRT opartej na platynie w ciągu ostatnich 42 dni. 1.3. Brak progresji choroby po CRT opartej na platynie.	Dowody z badania ADRIATIC wykazały statystycznie istotne i klinicznie znaczące korzyści w zakresie OS i PFS u pacjentów, którzy spełniali charakterystyki wymienione w tym warunku.	pERC zgodził się z ekspertami klinicznymi, że w praktyce klinicznej leczenie DUR może być rozpoczęte do 2 mies. po zakończeniu cCRT – dotyczy wybranych przypadków, gdzie opóźnienie w rozpoczęciu terapii konsolidującej jest konieczne (np. z powodu działań niepożądanych cCRT).
Pacjenci muszą mieć dobry stan sprawności.	Badanie ADRIATIC obejmowało pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG.	pERC zgodził się z ekspertami klinicznymi, że pacjenci ze stanem sprawności powyżej 1 wg ECOG mogą być leczeni według uznania lekarza prowadzącego.

Warunek refundacji	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia
Przerwanie leczenia		
Leczenie DUR powinno zostać przerwane po wystąpieniu któregokolwiek z poniższych: 3.1. Kliniczna lub radiologiczna progresja choroby 3.2. Nieakceptowalna toksyczność 3.3. Ukończenie 24 mies. leczenia	Pacjenci w badaniu ADRIATIC przerywali leczenie po progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, zgodnie z praktyką kliniczną. Pacjenci w badaniu ADRIATIC byli leczeni maksymalnie przez 24 mies.	Brak
Warunki dotyczące przepisywania leku		
DUR powinien być przepisywany i monitorowany przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu raka płuca i immunoterapii.	Ten warunek ma na celu zapewnienie, że DUR jest przepisywany odpowiednim pacjentom, a działania niepożądane są zarządzane w sposób optymalny i terminowy.	Brak
Koszty leku		
Obniżenie ceny leku	ICER dla durwalumabu wynosił 79 547 USD za QALY uzyskany w porównaniu z aktywnym nadzorem. Wymagana jest redukcja ceny durwalumabu o 34%, aby osiągnąć ICER w wysokości 50 000 USD za QALY uzyskany w porównaniu z aktywnym nadzorem.	Brak
Wykonalność wdrożenia		
Należy zaadresować kwestie ekonomiczne celem wdrożenia refundacji durwalumabem	Przy zgłoszonej cenie, oczekuje się, że przyrostowy wpływ durwalumabu na budżet (system opieki zdrowotnej) przekroczy 40 milionów dolarów w latach 2 i 3.	Brak

12.2. Dodatkowe informacje dotyczące ocenianej interwencji

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w tabeli poniżej (w ChPL punkt 4.4 znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny).

Tabela 29. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi lub Imfinzi w skojarzeniu z innymi produktami [17]

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc/śródmięszowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność ALAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	Aktywność ALAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu Imfinzi oraz przerwać i nie wznowiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)
	Współwystępujące aktywność ALAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN ^b	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) ^c	ALAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie
	ALAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie ALAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5 - < 2 x GGN ^b	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz zakończyć i nie wznowiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).
	ALAT lub AspAT > 7 x wartość początkowa lub > 20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina > 3 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w monoterapii produktem Imfinzi	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w leczeniu produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu ^d
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Perforacja jelita ^e	Każdy stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 - 3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
	Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3.	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku ^f
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne		
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ^h	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. lub powrotu do wartości początkowej

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać ⁱ

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03.

AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa

^b U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

^c Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AlAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

^d Należy przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.

^e Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem.

^f Należy przerwać leczenie lekiem Imfinzi i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do ≤ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

^g W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna.

^h Działanie niepożądane związane jest z leczeniem wyłącznie wtedy, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest stosowane w skojarzeniu z produktem Imfinzi, po wcześniejszym leczeniu produktem Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

ⁱ Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku Imfinzi i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem Imfinzi i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ≤ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku Imfinzi i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

Szczególne grupy pacjentów:

- **Pacjenci w podeszłym wieku:** Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane.
- **Zaburzenia czynności nerek:** Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego Imfinzi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów.
- **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Imfinzi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji.
- **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Imfinzi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w odniesieniu do NDRP (nmiedrobnokomórkowy rak płuca), DRP, RDŻ (rak dróg żółciowych) i HCC (rak wątrobowokomórkowy). Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania

nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w ChPL punkty 5.1 i 5.2.

12.3. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych

12.3.1. PTOK 2022 [85]

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

Jakość naukowych dowodów:

- I. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją
- II. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)
- III. Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
- IV. Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

Kategorie rekomendacji:

- A. Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
- B. Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
- C. Wskazania określone indywidualnie

12.3.2. NCCN 2025 [67]

Siła rekomendacji:

- **Kategoria 1:** Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych; istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.
- **Kategoria 2A:** Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.
- **Kategoria 2B:** Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN, że dana interwencja jest właściwa.
- **Kategoria 3** – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.
 - **Preferowane interwencje** – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowej.
 - **Inne rekomendowane interwencje** – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników.
 - **Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach** – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem).

12.3.3. NCI 2025 [59, 69]

Poziom dowodów	Źródło
A1	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym całkowitego przeżycia (OS) od określonego czasu, śmiertelności całkowitej lub śmiertelności zależnej od przyczyny.
A2	Metaanaliza RCT z punktem końcowym całkowitego przeżycia (OS) od określonego czasu, śmiertelności całkowitej lub śmiertelności zależnej od przyczyny.
A3	RCT (podwójnie ślepa próba lub niezaślepienie) z punktem końcowym jakości życia, który jest dobrze zebrany, klinicznie znaczący i dokładnie oceniony.
B1	RCT (podwójnie zaślepienie lub niezaślepienie) z punktem końcowym przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).
B2	Metaanaliza RCT z punktem końcowym EFS, DFS, PFS lub dokładnie ocenioną jakością życia.
B3	RCT (podwójnie ślepa lub niezaślepienie) z punktem końcowym odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3.
B4	Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punktem końcowym OS od określonego czasu, śmiertelnością całkowitą, śmiertelnością specyficzną dla przyczyny, starannie ocenioną jakością życia, EFS, DFS, PFS lub różnicami w odpowiedzi guza.
C1	Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami, z punktem końcowym OS w określonym czasie, śmiertelnością całkowitą, śmiertelnością specyficzną dla przyczyny lub starannie ocenioną jakością życia.
C2	Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami, z punktem końcowym różnic EFS, RFS, DFS lub PFS.
C3	Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z nienastępującymi po sobie przypadkami, w których punkt końcowy odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia nie osiąga poziomu opisanego w A3.
D	Anegdotyczne doświadczenie lub opinia eksperta.

DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *Disease-free survival*), EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *End point of event-free survival*), OS – całkowite przeżycie (ang. *Overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-free survival*), RFS – przeżycie wolne od nawrotu (ang. *relapse-free survival*), RCT – Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *Randomized Controlled Trial*)

12.3.4. ASCO 2024 [8, 51]

Jakość dowodów:

- **HIGH** – Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowania efektu;
- **MODERATE** – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny;
- **LOW** – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu;
- **VERY LOW** – mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowania efektu;

Siła rekomendacji:

- **STRONG** – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad skutkami niepożądanymi. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji;
- **CONDITIONAL/WEAK*** – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość dobrze poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znacząca ich liczba by tego nie zrobiła.

*Do oznaczania tych zaleceń używano wcześniej określenia – *weak*. Termin ten został obecnie zastąpiony przez *conditional*. Oba określenia mają tę samą definicję w kontekście siły rekomendacji ASCO.

12.3.5. SOEM 2022 [38, 48]

Hiszpańskie wytyczne SOEM 2022 [38] wykorzystaty amerykański system rekomendacji *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) do przypisania poziomów dowodów i stopni zaleceń [48].

Siła rekomendacji:

- **Klasa A** – Silne dowody potwierdzające lub obalające zasadność stosowania.
- **Klasa B** – Umiarkowane dowody potwierdzające lub obalające zasadność stosowania.
- **Klasa C** – Słabe dowody potwierdzające zasadność stosowania.

Jakość dowodów naukowych:

- **Poziom dowodów I** – dowody pochodzące z co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego, randomizowanego badania kontrolowanego.
- **Poziom dowodów II** – dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowane dane z więcej niż jednego ośrodka), z analiz szeregów czasowych lub z wyraźnych wyników uzyskanych w niekontrolowanych eksperymentach.
- **Poziom dowodów III** – dowody oparte na opiniach uznanych autorytetów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji ekspertów.

12.3.6. ESMO 2021 [24]

Poziom dowodów naukowych:

- I. Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;
- II. Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością;

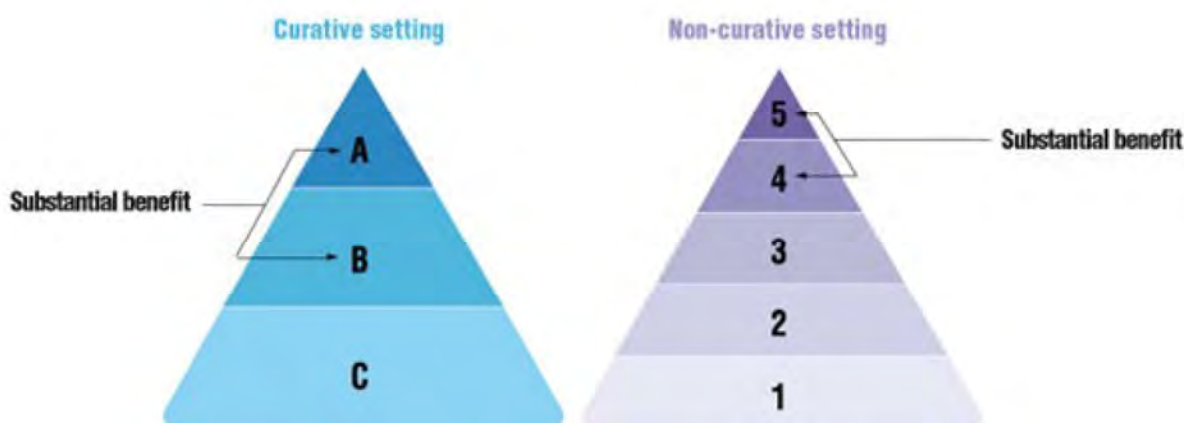
- III. Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;
- IV. Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;
- V. Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.

Kategorie rekomendacji:

- A. Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja;
- B. Silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana;
- C. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty etc.), rekomendacja opcjonalna;
- D. Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, terapia generalnie niezalecana;
- E. Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, terapia nierekomendowana.

Skala ESMO-MCBS:

Najwyższa ocena ESMO-MCBS² w zakresie dostępu do leczenia to **ocena A** i jest ona ograniczona do nowych terapii leczniczych, przy czym ocena B jest również brana pod uwagę w celu uruchomienia szybkiej refundacji. W przypadku wskazań nieleczniczych ocena 5 jest najwyższą możliwą oceną, a 4 jest również brana pod uwagę w celu szybkiego rozważenia refundacji. Szczegóły hierarchii na rysunku poniżej.



² <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms>

12.4. Opis stosowanych skali i kwestionariuszy

12.4.1. Skala ECOG i skala Karnowsky

Tabela 30. Stan sprawności wg ECOG i skali Karnowsky'ego [62, 63]

Skala ECOG		Skala Karnowsky'ego	
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń	100	Stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
		90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy	80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
		70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
		50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby	20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
5	Zgon	0	Zgon

12.4.2. Kwestionariusze oceny jakości życia

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 [31, 30]



AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL-_____

Date: _____

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Jesteśmy zainteresowani niedzielnym sprawianiem z Panem i Panią i Panem i Panią. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu nęczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy <u>duży</u> spacer nęczy Pana/i?	1	2	3	4
3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Pana/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Była Pan/i ograniczona w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7. Była Pan/i ograniczona w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwała Pan/i zmęczenie?	1	2	3	4
9. Miała Pan/i ból?	1	2	3	4
10. Potrzebowała Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miała Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwała Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwała Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwała Pan/i trudności?	1	2	3	4
15. Wymiotowała Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewała Pan/i zaparcia?	1	2	3	4

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
Czy w ostatnim tygodniu:				
17. Miewała Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Była Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w oszczepnych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miała/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czula/a się Pan/i samotny/a?	1	2	3	4
22. Martwiła się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czula/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czula/a się Pan/i przegapiiony/a?	1	2	3	4
25. Miała/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>społecznym</u> ?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

Przy następnych pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i ogólny <u>stan swojego zdrowia</u> w ubiegłym tygodniu?	1	2	3	4	5	6	7
	bardzo zły						
	dokonały						
30. Jak ocenia Pan/i ogólną <u>jakość swego życia</u> w ubiegłym tygodniu?	1	2	3	4	5	6	7
	bardzo zła						
	dokonała						

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wersja 3.0

EORTC QLQ-LC13 [102]



EORTC QLQ - LC13

Pacjenci czasami podają, że mają następujące objawy lub problemy. Proszę wskazać, w jakim zakresie odczuwał/a Pan/i te objawy lub problemy podczas ubiegłego tygodnia. Proszę zakreślić cyfrę najbardziej Panu/i odpowiadającą.

Czy w ostatnim tygodniu:

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
31. Jak często Pan/i kaszlał/a?	1	2	3	4
32. Podczas kaszlu wykrztusił/a Pan/i krew?	1	2	3	4
33. Występowała u Pana/i zadyszka w czasie odpoczynku?	1	2	3	4
34. Występowała u Pana/i zadyszka podczas chodzenia?	1	2	3	4
35. Występowała u Pana/i zadyszka podczas wchodzenia po schodach?	1	2	3	4
36. Występował u Pana/i ból jamy ustnej lub języka?	1	2	3	4
37. Występowały u Pana/i problemy z przełykaniem?	1	2	3	4
38. Występowało u Pana/i mrowienie w rękach lub stopach?	1	2	3	4
39. Wypadały Panu/i włosy?	1	2	3	4
40. Występowały u Pana/i bóle w klatce piersiowej?	1	2	3	4
41. Występowały u Pana/i bóle ramienia lub barku?	1	2	3	4
42. Występowały u Pana/i bóle w innych częściach ciała?	1	2	3	4

Jeśli tak, to gdzie _____

43. Zazywał/a Pan/i jakiegokolwiek leki przeciwbólowe?

1 Nie 2 Tak

Jeśli tak, to na ile były one skuteczne?

1 2 3 4

Kwestionariusz EQ-5D-5L [33]

Pod każdym nagłówkiem proszę zaznaczyć JEDEN kwadrat, aby wybrać stwierdzenie najlepiej określające Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.

PORUSZANIE SIĘ

- Nie mam żadnych problemów z chodzeniem ☐
- Mam niewielkie problemy z chodzeniem ☐
- Mam umiarkowane problemy z chodzeniem ☐
- Mam poważne problemy z chodzeniem ☐
- Nie jestem w stanie chodzić ☐

SAMOOBŚLUGA

- Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się ☐
- Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się ☐
- Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się ☐
- Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się ☐
- Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać ☐

ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)

- Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności ☐
- Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności ☐
- Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności ☐
- Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności ☐
- Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności ☐

BÓL / DYSKOMFORT

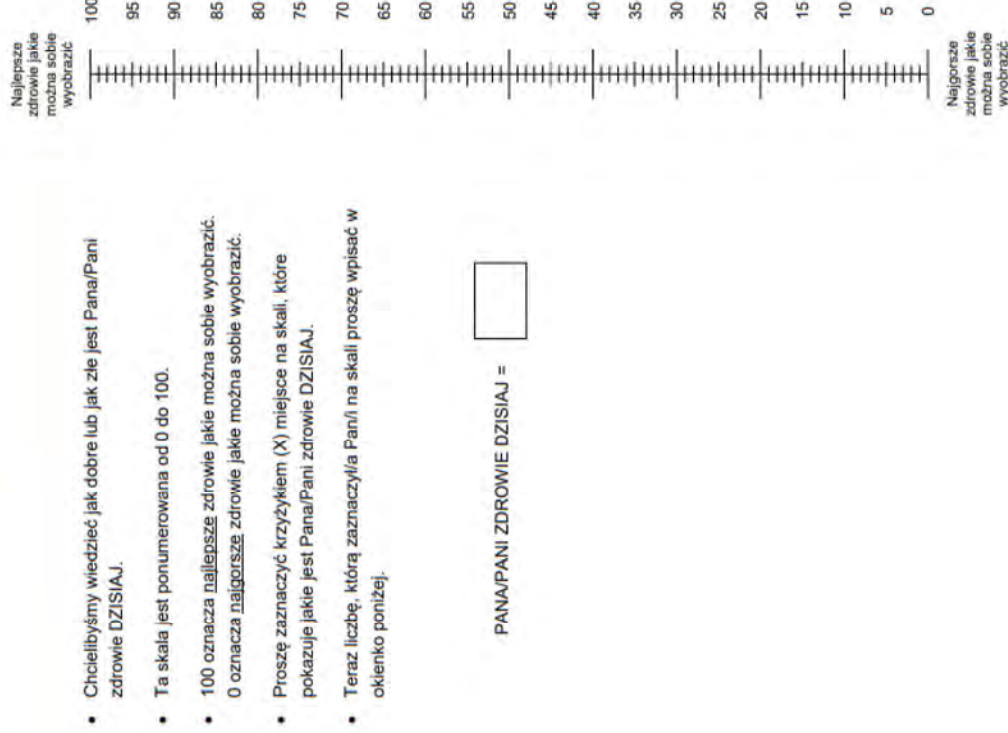
- Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu ☐
- Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort ☐
- Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort ☐
- Odczuwam silny ból lub dyskomfort ☐
- Odczuwam krwawczy ból lub dyskomfort ☐

NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

- Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a ☐
- Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a ☐
- Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a ☐
- Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a ☐
- Jestem krwawczo niespokojny/a lub przygnębiony/a ☐

2

Poland (Polish) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group



12.5. Załącznik do obwieszczenia MZ [78]

Kluczowe zalecenia w zakresie opieki onkologicznej dotyczące organizacji i postępowania klinicznego w nowotworach klatki piersiowej.

Numer zalecenia	Zalecenie	Siła zalecenia
1.	U pacjenta z podejrzeniem raka płuca wymagane jest ustalenie rozpoznania patomorfologicznego zgodnie ze standardami organizacyjnymi opieki zdrowotnej w dziedzinie patomorfologii ¹⁾ oraz stosując wytyczne dla pracowni i zakładów patomorfologii ²⁾	(-)
2.	Rozpoznanie patomorfologiczne należy uzupełnić wynikami badań immunohistochemicznych oraz w przypadku pacjenta z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca — badań statusu genów EGFR, ALK i ROS1, w celu wykrycia zaburzeń ułatwiających optymalny dobór leczenia systemowego	I, A
3.	Wynik badania patomorfologicznego w raku płuca obejmuje ustalenie typu i podtypu histologicznego nowotworu, a w przypadku badania pooperacyjnego zawiera rozpoznanie raka płuca (typ i podtyp histologiczny oraz stopień złośliwości), określenie stanu węzłów chłonnych, a także naczyń krwionośnych i chłonnych, ocenę stanu marginesów chirurgicznych i zaawansowania nowotworu według obowiązującej klasyfikacji patomorfologicznej ³⁾ .	IV, A
4.	U pacjenta z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić wywiad rodzinny i rozważyć ocenę ryzyka.	I, A
5.	U pacjenta z podejrzeniem raka płuca należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, TK, a w uzasadnionych przypadkach MR) oraz bronchofiberoskopię.	IV, A
6.	Należy przeprowadzić ocenę genetyczną molekularną na podstawie badania materiału tkankowego lub cytologicznego (w przypadku obecności dostatecznej liczby komórek nowotworu w próbce).	II, A
7.	Ocenę zaawansowania niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca należy prowadzić z wykorzystaniem zasad i kryteriów obowiązującej klasyfikacji TNM ⁴⁾ .	IV, A
8.	Rozpoczęcie leczenia należy poprzedzić ustaleniem rozpoznania patomorfologicznego raka płuca na podstawie badania materiału tkankowego lub komórkowego	IV, A
9.	Rozpoznanie nieokreślonego raka niedrobnokomórkowego płuca jest zalecane wyłącznie w przypadku braku możliwości określenia typu i podtypu histologicznego	IV, A
10.	U pacjenta z rozpoznaniem raka płuca z cechami zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia w badaniach obrazowych podczas kwalifikowania do resekcji mięszu płucnego należy uzyskać patomorfologiczne potwierdzenie charakteru podejrzanych zmian.	IV, B
11.	U pacjenta kwalifikowanego do resekcji mięszu płucnego lub radioterapii lub chemioterapii z intencją radykalną należy wykonać badanie pozytonowej tomografii emisyjnej.	II, A
12.	U pacjenta z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I-II i IIIA z cechą N1 zalecanym postępowaniem jest resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia.	I, A
13.	U pacjenta z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I– IIIA, który nie kwalifikuje się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować konwencjonalną radykalną radioterapię lub radiochemioterapię.	II, A

Numer zalecenia	Zalecenie	Siła zalecenia
14.	U pacjenta z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, który nie kwalifikuje się do resekcji, należy stosować radykalną radiochemioterapię. Leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości równoczesnego zastosowania obu metod. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii zalecana jest wyłączna radioterapia (zalecana w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wewnątrz i śródpiersia po stronie guza).	I, A
15.	U pacjenta z rozpoznaniem drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I–III należy stosować jednoczesną radiochemioterapię, a w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii kolejno chemioterapię i radioterapię.	I, A
16.	U pacjenta z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca w stopniu I–III z odpowiedzią na radiochemioterapię lub chemioterapię należy stosować selektywne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (zalecana dawka 25 Gy w 10 frakcjach i rozpoczęcie leczenia w okresie 2–5 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub chemioterapii).	I, A
17.	Należy prowadzić wielokierunkowe działania zmniejszające narażenie pacjenta na działanie składników dymu tytoniowego (palenie czynne i bierne).	I, A
18.	Pacjentowi należy zapewnić dostęp do wczesnej rehabilitacji, specjalistycznej pomocy psychologicznej oraz w przypadkach tego wymagających, konsultacji psychiatrycznej.	(-)
19.	Po zakończonym leczeniu należy opracować plan opieki nad pacjentem z określeniem zadań dla onkologa i lekarza pierwszego kontaktu w zakresie obserwacji pacjenta pod kątem powikłań po leczeniu i wczesnego wykrycia możliwej wznowy.	(-)

1) Standardy określone zostały w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2017 r. w sprawie standardów organizacyjnych opieki zdrowotnej w dziedzinie patomorfologii (Dz.U. poz. 2435).

2) R. Langfort i wsp.: Standardy organizacyjne oraz standardy postępowania w patomorfologii. Wytyczne dla pracowni/zakładów patomorfologii.

3) WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5, 2021.

4) UICC 2016, J.D. Brierley et al., TNM Classification of malignant tumours (wyd. 8), John Wiley and Sons Inc, Oksford, 2016