

Analiza Problemu Decyzyjnego

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych
na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 maja 2025 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych
na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	22
2.3 Obraz kliniczny.....	23
2.4 Rozpoznanie	25
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	34
2.6 Epidemiologia	35
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	39
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	40
2.9 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	46
2.9.1 Wytyczne kliniczne	52
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	67
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	75
3 Wybór populacji docelowej.....	77
4 Liczebność populacji docelowej	79
5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)	84
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	85
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	102
6 Rekomendacje agencji HTA	104
6.1 Rekomendacje AOTMiT	104
6.2 Rekomendacje zagraniczne	108
7 Dobór komparatorów.....	112
8 Dobór punktów końcowych	113
9 Zakres analiz.....	116
9.1 Analiza kliniczna.....	116
9.2 Analiza ekonomiczna	118
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	119

10	Załączniki.....	121
10.1	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	121
10.2	Opis komparatora – gemcytabina	123
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	129
10.3	Opis komparatora – winorelbina.....	130
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	134
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca	134
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	152
10.6	Wnioskowany program lekowy	187
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	193
	Spis Tabel.....	194
	Spis Wykresów	196
	Piśmiennictwo	197

Wykaz skrótów

ADL	Skala podstawowych czynności dnia codziennego (z ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIOT	<i>Italian Association of Thoracic Oncology</i>
ALAT	Aminotransferaza alaninowa, ALT, ALAT, AIAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARDS	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (z ang. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
ASCO	Amerykańskie towarzystwo onkologii klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>)
ATEZO	Atezolizumab
AUC	Krzywa zmian stężenia leku w czasie (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AURA	<i>Auvergne Rhône-Alpes</i>
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTIMiT
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BRAF	Gen kodujący białko B-Raf
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CARG	Skala oceny ryzyka chemioterapii u osób w podeszłym wieku opracowana przez <i>Cancer Aging Research Group</i>
CCI	Wskaźnik chorób współistniejących Charlsona (z ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
CEA	Antygen karcynoembrionalny (z ang. <i>Carcino-Embryonic Antigen</i>)
cfDNA	Wolne pozakomórkowe DNA (z ang. <i>Circulating Free DNA</i>)
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (z ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>)

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIRS-G	Skumulowana skalę oceny chorób u osób starszych (z ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric</i>)
CRASH	<i>Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients</i>
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computer Tomography</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CTQS	<i>Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire</i>
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Small Cell Lung Cancer, SCLC</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Przezoskrzelowa ultrasonografia (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EGFRI	Inhibitory EGFR (z ang. <i>EGFR Inhibitors</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (z ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ES	Stadium rozległe DRP (z ang. <i>Extensive Stage</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska
EUS	Przezprzełykowa ultrasonografia (z ang. <i>Esophageal Ultrasonography</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
G-8	Narzędzie przesiewowe dla osób starszych G-8 (z ang. <i>Geriatric Screening Tool-8</i>)

G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (z ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GDS	Skala depresji geriatrycznej (z ang. <i>Geriatric Depression Scale</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IADL	Skala instrumentalnych czynności dnia codziennego (z ang. <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny Współczynnik Efektywności Kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICI	Inhibitory Immunologicznych Punktów Kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i>)
IHC	Immunohistochemia
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IV	Podanie dożylne (z ang. <i>Intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	Stadium ograniczone DRP (z ang. <i>Limited Disease</i>)
LDH	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss Of Heterozygosity</i>)
MCBS	<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Score</i>
MET	Gen kodujący białko Met
MMSE	Test stanu psychicznego MMSE (z ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>)
MRI	Rezonans Magnetyczny (MR, MRI, z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>

NDRP	Niedrobnokomórkowy Rak Płuca (NSCLC, z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
ORR	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (CNS, z ang. <i>Central Nervous System</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	<i>CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
pERC	<i>The CADTH pCODR Expert Review Committee</i>
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia
PFS	Czas wolny od progresji (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PKPO	Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Efekty zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Poziom Sprawności (w skali Zubroda-ECOG-WHO)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pTNM	Patomorfologiczna klasyfikacja TNM
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RET	Gen kodujący kinazę dla cząsteczek sygnałowych z rodziny GDNF (z ang. <i>Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)

RSS	Mechanizm dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing System</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Rentgenografia
RTK	Receptorowe kinazy białkowe (z ang. <i>Receptor Tyrosine Kinases</i>)
SC	Podanie podskórne (z ang. <i>Subcutaneous</i>)
SCLC	Rak drobnokomórkowy płuca (z ang. <i>Small Cell Lung Carcinoma</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	<i>Service Médical Rendu</i>
SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
USG	Ultrasonografia
VASLG	<i>Veterans Administration Lung Cancer Study Group</i>)
VES-13	Kwestionariusz oceny osób starszych wrażliwych VES-13 (z ang. <i>Vulnerable Elders Survey-13</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Liczba utraconych lat życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq®) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szacuje się, że w 2022 roku raka płuc zdiagnozowano u 2,48 miliona osób na świecie, co przyczyniło się do 1,82 miliona zgonów. W Polsce rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (20 726 nowych przypadków w 2022 r.) i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (20 956 zgonów w 2022 r.). Spośród wszystkich nowozdiagnozowanych na nowotwory płuca około 15% przypadków stanowi drobnokomórkowy rak płuca, a 85% przypada na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Prognozowana zachorowalność na raka płuca w Polsce według szacunków Ministerstwa Zdrowia zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wyniesie ponad 32,5 tys. nowych przypadków w 2029 roku. Zgodnie z prognozami GLOBOCAN na rok 2040 przewiduje się 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Wzrost liczby

nowych przypadków raka płuca wynika przede wszystkim z procesu starzenia się społeczeństwa oraz częstości występowania głównych czynników ryzyka, takich jak palenie papierosów (tytoniu).

Warto mieć na uwadze, że wraz ze wzrostem liczby pacjentów z nowotworami złośliwymi rośnie także grupa osób starszych poddawanych leczeniu onkologicznemu. Ze względu na specyficzne potrzeby tej populacji konieczne jest indywidualne podejście i dostosowanie terapii do ich stanu zdrowia, co stanowi istotne wyzwanie dla systemu opieki onkologicznej.

Średnia wieku dla większości nowo zdiagnozowanych chorych na NDRP wynosi około 70 lat, w związku z czym znaczna część pacjentów ma współistniejące choroby lub schorzenia, które mogą wpływać na ich stan sprawności i zdolność do otrzymywania standardowego leczenia tego nowotworu. Obawa przed niedopuszczalną toksycznością jest jednym z głównych czynników wpływających na decyzje dotyczące leczenia pacjentów z gorszym stanem sprawności. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny, ze względu na wiek, stan sprawności i/lub choroby współistniejące, alternatywne postępowanie obejmuje stosowanie chemioterapii jednolekowej.

Jako standard postępowania w I linii leczenia systemowego u chorych na NDRP (z wyjątkiem pacjentów, u których stwierdzane są mutacje genu *EGFR* lub rearanżacje *ALK* lub *ROS1* i możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego) zalecanym i refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego optymalnym postępowaniem są immunoterapeutyki w monoterapii (atezolizumab, cemiplimab lub pembrolizumab) w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, a gdy ta ekspresja wynosi $< 50\%$ immunoterapeutyki w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne

platyny (pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT opartą o związek platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitaksemem i pochodną platyn [przy czym w tym przypadku ekspresja PD-L1 musi wynosić $\geq 1\%$]). Należy jednak podkreślić, że w przypadku każdej z omówionych terapii wymagane jest ECOG 0-1.

Zatem u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 i stanem sprawności ECOG 2 oraz wszystkich tych z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (np. z uwagi na wiek >80 lub ECOG 2 albo wiek >70 i choroby współtowarzyszące związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny) brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej.

Obecnie istnieje więc ogromna niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie udostępnienia chorym nowych, bezpiecznych opcji leczenia, o lepszym indeksie terapeutycznym, możliwych do zastosowania w I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym NDRP, u których ze względu na wiek, zły

stan sprawności i/lub choroby współistniejące nie można zastosować standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Immunoterapie są powszechnie uważane za skuteczne i mniej toksyczne postępowanie, jednocześnie umożliwiając pacjentom zachowanie niezależności funkcjonalnej. Atezolizumab w monoterapii może zmienić algorytm leczenia chorych na NDRP niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na związkach platyny, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania niż jednolekowa chemioterapia.

Oceniana interwencja

Atezolizumab jest lekiem zaliczanym do inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoints inhibitors*). Jest to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Wnioskowany preparat wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Ocenianą interwencję stanowi podanie atezolizumabu w monoterapii w dawce 840 mg i.v. co 2 tygodnie lub 1200 mg i.v. co 3 tygodnie lub 1875 mg s.c. co 3 tygodnie lub 1680mg i.v. co 4 tygodnie (*ChPL Tecentriq® 2025*). Uzasadnienie stosowania schematu 1200 mg q3w opiera się na danych klinicznych z badania *IPSOS*, gdzie oceniano wnioskowane wskazanie. Z kolei uzasadnienie stosowania schematów 840 mg q2w

i 1680 mg q4w opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym, symulacjach, ocenach ekspozycji-odpowiedzi (ER) oraz analizach bezpieczeństwa, które zostały przedłożone Europejskiej Agencji Leków (EMA) w ramach procedury EMEA/H/C/004143/II/0022 oraz zatwierdzenia tych schematów dawkowania m.in dla wskazań obejmujących 1L NDRP. Farmakokinetyka monoterapii atezolizumabem dla tych schematów została dokładnie scharakteryzowana i nie oczekuje się, aby różniła się w populacji pacjentów odpowiadających tym ocenianym w badaniu *IP-SOS*. Ponadto, ponieważ nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności ekspozycja-odpowiedź (ER), wszelkie potencjalne drobne różnice w farmakokinetyce atezolizumabu nie powinny mieć znaczenia klinicznego.

Wybór populacji docelowej

26 sierpnia 2024 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych obowiązujących dla produktu leczniczego Tecentriq® na terenie Unii Europejskiej o leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Następujące kryteria wyboru definiują pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym: pacjenci w wieku >80 lat lub ze stanem sprawności 3 w skali ECOG lub pacjenci ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2, u których występują określone choroby współistniejące lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 70 lat), u których występują określone choroby współistniejące. Te określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami

metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego.

Zalecanym i refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego optymalnym postępowaniem w I linii leczenia uogólnionego lub zaawansowanego NDRP u pacjentów z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) są immunoterapeutyki w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, a gdy ta ekspresja wynosi $< 50\%$ immunoterapeutyki w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny. Zatem u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 i ECOG 2 oraz wszystkich tych z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynach (ze względu na wiek, stan sprawności i/lub istotne klinicznie choroby współistniejące) brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej. Atezolizumab jako immunoterapia o udokumentowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa może wypełnić tę lukę terapeutyczną. Stosowanie atezolizumabu w monoterapii może znacząco poprawić rokowanie i jakość życia pacjentów, którzy dotychczas byli wykluczeni z leczenia obejmującego immunoterapię lub standardową chemioterapią opartą na platynach.

Wnioskowany program lekowy zakłada udostępnienie leczenia atezolizumabem w monoterapii w ramach I linii leczenia dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na

po pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują (kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie):

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 5) obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny;
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 7) nieobecność przerzutów w wątrobie;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;

11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;

12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;

13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL;

14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W pierwszej linii leczenia systemowego, u chorych na zaawansowanego NDRP, zaleca się paliatywną chemioterapię zawierającą cisplatynę w skojarzeniu z lekiem przeciwnowotworowym, takim jak etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Paliatywna CHT może być podjęta wyłącznie u chorych spełniających warunki: bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); należytej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), którzy będą otrzymywać atezolizumab w monoterapii w ramach I linii leczenia, po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

Jak zauważają eksperci Sekcji Onkogeriatry Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Polsce brakuje oddzielnych zaleceń dla omawianej populacji chorych, a odniesienie się do chorych starszych w dostępnych zaleceniach narządowych, w tym dotyczących raka płuca, jest zdecydowanie niewystarczające. Również w odnalezionych dokumentach, w tym wytycznych PTOK, rzadko skupiano się na pacjentach starszych, jednak wyróżniano zalecenia z uwagi na zły stan sprawności, który jest charakterystyczny dla tej grupy chorych.

Zgodnie z wytycznymi ESMO grupie tej, jeśli pacjent jest w wieku ≥ 75 lat lub pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii dwulekowej

standardem opieki jest wnioskowana interwencja lub monoterapia cytostatykami: gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetrekselem (jednak tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego). W wytycznych włoskiego AIOT zaznaczono, że u pacjentów osłabionych lub przy wątpliwej tolerancji leczenia lub starszych z PS 2 monoterapia ICI jest rozsądnym i skutecznym wyborem. Również wytyczne PTOK i ASCO wskazują, że w wybranych sytuacjach klinicznych (np. w sytuacji braku możliwości zastosowania CTH dwulekowej zalecanym postępowaniem jest CTH jednolekowa). Wytyczne PTOK wskazują jednoznacznie, że w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów dwulekowych z użyciem pochodnych platyny można rozważyć CHT jednolekową (np. winorelbina dożylnie lub doustnie) (PTOK 2022). Wskazane chemioterapeutyki są refundowane w warunkach polskich w katalogu chemioterapii. Z uwagi na powyższe jako właściwy komparator dla atezolizumabu w monoterapii należy wskazać **standardową chemioterapię jednolekową**.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają

odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 roku życia
 - ECOG 0-2
 - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca
 - wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
 - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)
 - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
 - obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny;

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – atezolizumab w monoterapii
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – standardowa chemioterapia jednolekowa
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji (PFS); odpowiedź na leczenie (ORR); jakość życia; bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci

inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tecentriq®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia I linii NDRP u

chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq®) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Klasyfikacje

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (*ICD-10 2019*), natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (*ICD-11 2024*).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (*ICD-10 2019*) oraz ICD-11 (*ICD-11 2024*).

ICD-10	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc

ICD-10	Rozpoznanie
2C25.Y	Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg kliniczny schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuca, w obrębie których wyróżnia się dodatkowe kategorie, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (Jassem 2024).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
rak drobnokomórkowy	
rak niedrobnokomórkowy	rak płaskonabłonkowy
	rak gruczołowy
	rak wielkokomórkowy
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki mięsakowe
	raki typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowo-torbielowaty)
nienabłonkowe nowotwory płuca	rakowiaki
	guzy mezenchymalne
	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

Rak płuca może zostać również klasyfikowany na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Tabela poniżej przedstawia aktualnie obowiązującą histologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (2015).

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (PTOK 2022).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	• Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy 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 gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy 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: — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<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 <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne	• Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rak wielkomórkowy (<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 neuroendokrynno-komórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkomórkowy	
Rak gruczołowo-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>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	• Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwość histologiczna), który wyróżnia 4 stopnie (G, *grade*): GX – brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 – zróżnicowanie

wysokie, G2 – zróżnicowanie umiarkowane, G3 – zróżnicowanie niskie, G4 – rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia (PTOK 2022).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Głównym czynnikiem powodującym rozwój raka płuca są substancje rakotwórcze obecne w dymie tytoniowym. Szacuje się, że aktywne palenie tytoniu odpowiada za 90% przypadków raka płuca u mężczyzn oraz około 80% u kobiet. Zwiększone ryzyko dotyczy również osób narażonych na bierne palenie, czyli przebywających przez dłuższy czas w zadymionych pomieszczeniach. Szacuje się, że bierne palenie jest odpowiedzialne za 1/3 przypadków raka płuca u osób niepalących, które mieszkają z palaczami, oraz za około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących (Jassem 2024).

Również zanieczyszczenie powietrza oraz obecność radonu w domach odgrywają istotną rolę w etiologii raka płuca. Mniejsze znaczenie mają czynniki genetyczne, narażenie na promieniowanie jonizujące oraz ekspozycja zawodowa na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Część z tych czynników może potęgować rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (Jassem 2024).

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórek macierzystych zdolnych do różnicowania się w różnych kierunkach. W normalnych warunkach komórki te mogą przekształcać się w komórki wyściełające drogi oddechowe lub w pneumocyty typu I i II. Pod wpływem substancji rakotwórczych dochodzi do ich rozrostu, metaplastji oraz transformacji nowotworowej (Jassem 2024).

Rozwój i postęp raka płuca są ściśle powiązane z różnorodnymi zaburzeniami na poziomie molekularnym, zwłaszcza z mutacjami w protoonkogenach i genach supresorowych. Często obserwuje się zwiększoną aktywność protoonkogenów, takich jak *KRAS* i *EGFR*, co sprzyja niekontrolowanemu wzrostowi komórek nowotworowych. Równocześnie dochodzi do obniżenia aktywności genów supresorowych, takich jak *TP53*, *RB* oraz *LRP1B*, które w normalnych warunkach hamują proliferację komórek i chronią przed transformacją nowotworową. Charakterystycznym zjawiskiem dla raka płuca jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) w określonych regionach chromosomów, takich jak 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p. Utrata tych fragmentów chromosomów prowadzi do zaburzenia funkcji genów odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórkowego, naprawę DNA i apoptozę, co sprzyja rozwojowi i progresji nowotworu (Jassem 2024).

2.3 Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo i w tym okresie może zostać wykryty przypadkowo lub w badaniu przesiewowym (niskodawkowej TK) (Jassem 2024).

Objawy podmiotowe raka płuca związane są z miejscowym wzrostem guza, przerzutami w odległych narządach lub stanowią objawy ogólnoustrojowe i zespoły paranowotworowe (Jassem 2024). Objawy te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Objawy podmiotowe raka płuca (Jassem 2024).

Objawy raka płuca	
Objawy związane z miejscowym wzrostem:	• kaszel – najczęstszy objaw (>50% chorych), u palaczy często zmiana charakteru kaszlu • duszność (30–40%) • ból w klatce piersiowej (25–35%) • krwioplucie (15–30%) • nawracające zapalenia płuc – pierwszy objaw u 15–20% chorych • objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej • zespół żyły głównej górnej – przy masywnym zajęciu śródpiersia • osłabienie mięśni kończyny górnej, ból barku i/lub zespół Hornera – przy zajęciu szczytu płuca (guz Pancoasta) • miejscowy ból klatki piersiowej – przy nacieczeniu opłucnej lub ściany klatki piersiowej • zaburzenia rytmu serca – przy nacieczeniu serca i osierdza • chrypka – w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego • dysfagia – w wyniku wtórnej achalazji lub masywnego zajęcia górnej części śródpiersia
Objawy związane z przerzutami w odległych narządach:	• ból kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe – przerzuty w kościach • ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi, niedowład połowiczy), zmiany zachowania i osobowości – przerzuty w OUN • ból w nadbrzuchu, nudności, ubytek masy ciała, w stadium schyłkowym żółtaczką – przerzuty w wątrobie • powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub nadobojczykowych.
Objawy ogólnoustrojowe zaawansowanego raka płuca:	• postępujący ubytek masy ciała • osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt • stan podgorączkowy.

Objawy przedmiotowe raka płuca zależą od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatia obwodowa, bolesność uciskowa kości lub tzw. palce pałeczkowate (Jassem 2024).

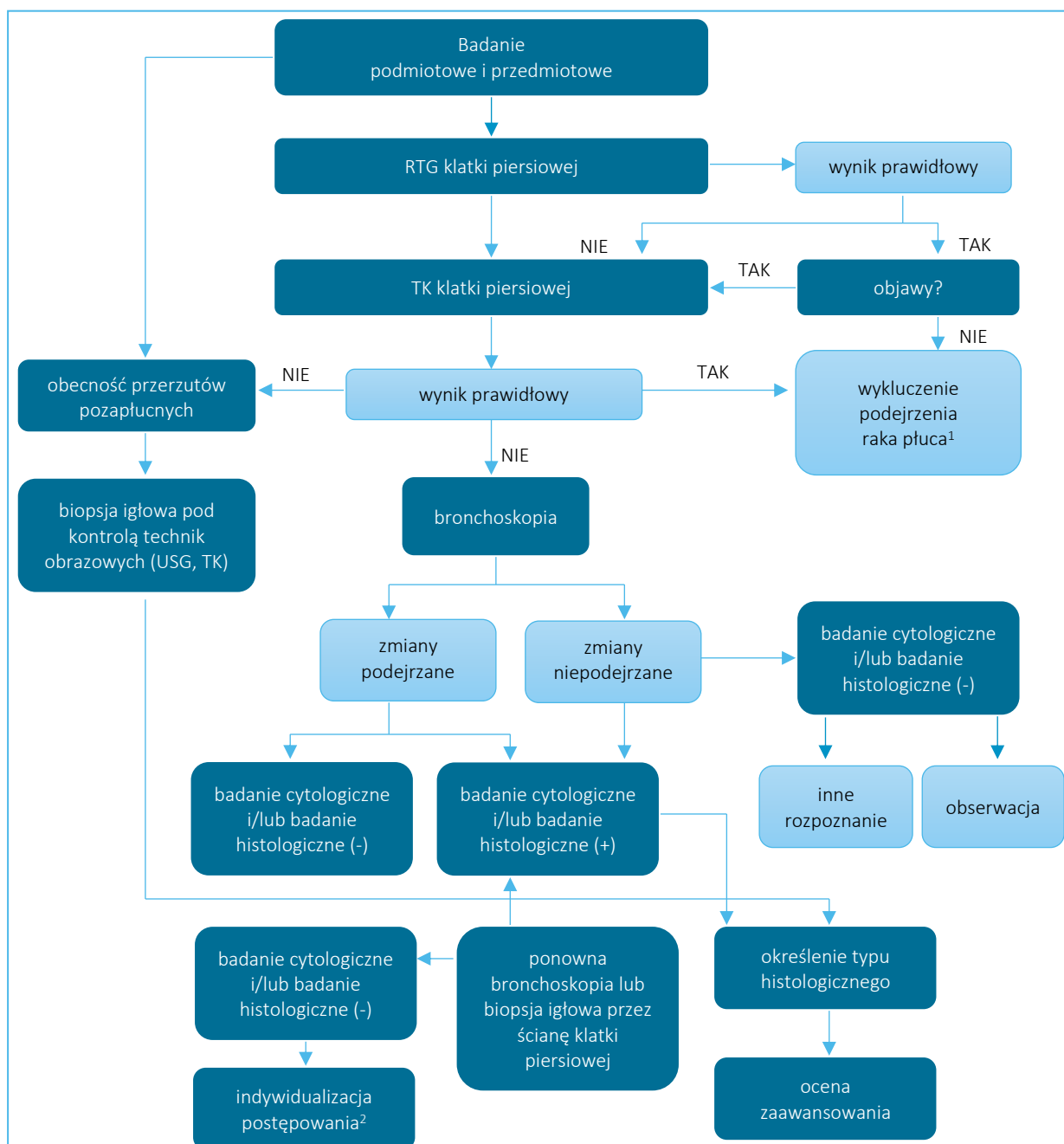
Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą

także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (PTOK 2022). Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku przerzutów w wątrobie (Jassem 2024).

2.4 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca, co przedstawiono na poniższym wykresie (PTOK 2022).

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).



1 – w niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania np. kwalifikowanie do bronchoskopii chorych z sugestywnymi objawami klinicznymi (krwiotłucie) i dużym ryzykiem raka (starszy wiek, palenie tytoniu); 2 – indywidualizacja postępowania w zależności od wyników innych badań (np. PET) i ryzyka nowotworu.

W przypadku podejrzenia raka płuca, badanie podmiotowe obejmuje wywiad w celu identyfikacji objawów oraz dokładnej oceny aktywnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, obecności przypadków nowotworów w rodzinie i ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (PTOK 2022).

Bezwzględną przesłanką do dalszej diagnostyki jest obecność asymetrycznych objawów w badaniu fizykalnym układu oddechowego u osoby, która jest obciążona zwiększonym ryzykiem rozwoju raka płuca (PTOK 2022). Podczas badania fizykalnego osób z podejrzeniem raka płuca szczególną uwagę należy zwrócić na objawy opisane w poniższej tabeli. **Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce** raka płuca obejmują badania obrazowe, morfologiczne oraz laboratoryjne szczegółowo opisane poniżej.

Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2024).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów należą: guz w miąższu płucnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych węnkowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach; badania należy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodnej i bocznej tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonnych) pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta)	badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach badanie płynu z jamy opłucnej – płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS) – umożliwia ocenę rozległości i głębokości nacieku nowotworowego, niektórych węzłów chłonnych śródpiersia oraz wykonanie biopsji cienkoigłowej tych węzłów 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

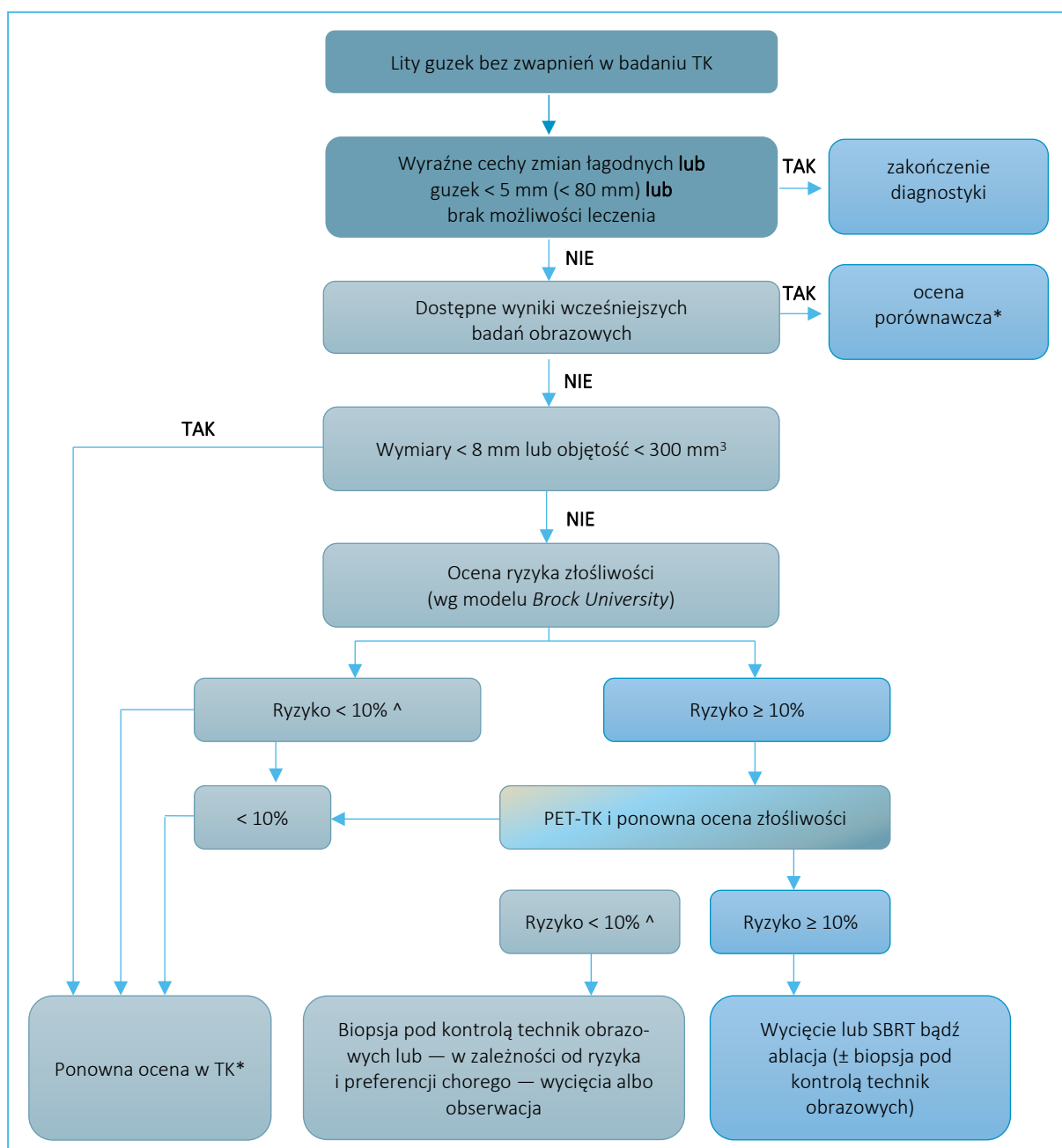
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą wykazywać znaczną różnorodność. Podejrzenie raka płuca powinno być szczególnie uzasadnione, gdy w konwencjonalnym badaniu rentgenowskim klatki piersiowej stwierdza się cień okrągły (zmiana całkowicie jednorodna, częściowo jednorodna lub tzw. mleczna szyba); zmiany zarysu wnęki; zaburzenia powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowe; lub obecność płynu w jamie opłucnej (PTOK 2022).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania rentgenowskiego nie wyklucza obecności guza w miejscach trudno dostępnych (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub istnienia małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. Z tego powodu u wszystkich pacjentów z podejrzeniem objawów zaleca się wykonanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z użyciem dożylnego środka cieniującego (badanie powinno obejmować również górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych przypadkach może być również zalecane badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które pozwala na dokładną ocenę stanu struktur otaczających (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona, lub duże naczynia) (PTOK 2022).

Jeśli w miąższu płuc występuje pojedynczy guzek o niejasnym charakterze i średnicy do 3 cm, zaleca się postępowanie zgodne z wytycznymi *British Thoracic Society* (patrz Wykres 2, Wykres 3 i Wykres 4), które obejmuje ocenę możliwości przeprowadzenia resekcji i ocenę prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (PTOK 2022).

Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).

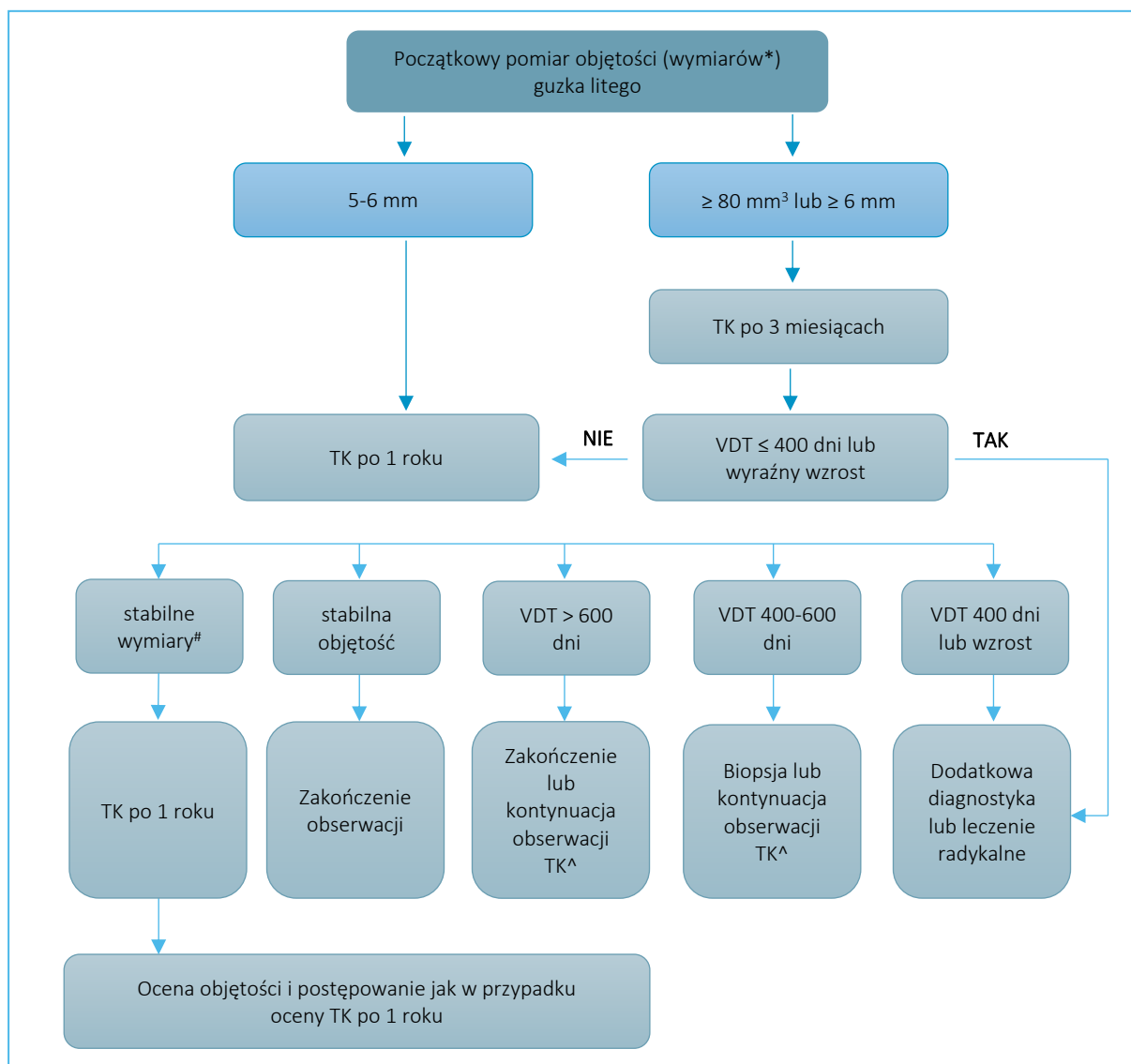


* według wskazówek przedstawionych na Wykres 3;

^ u osób młodszych z większym guzkiem do rozważenia badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową;

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

Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).



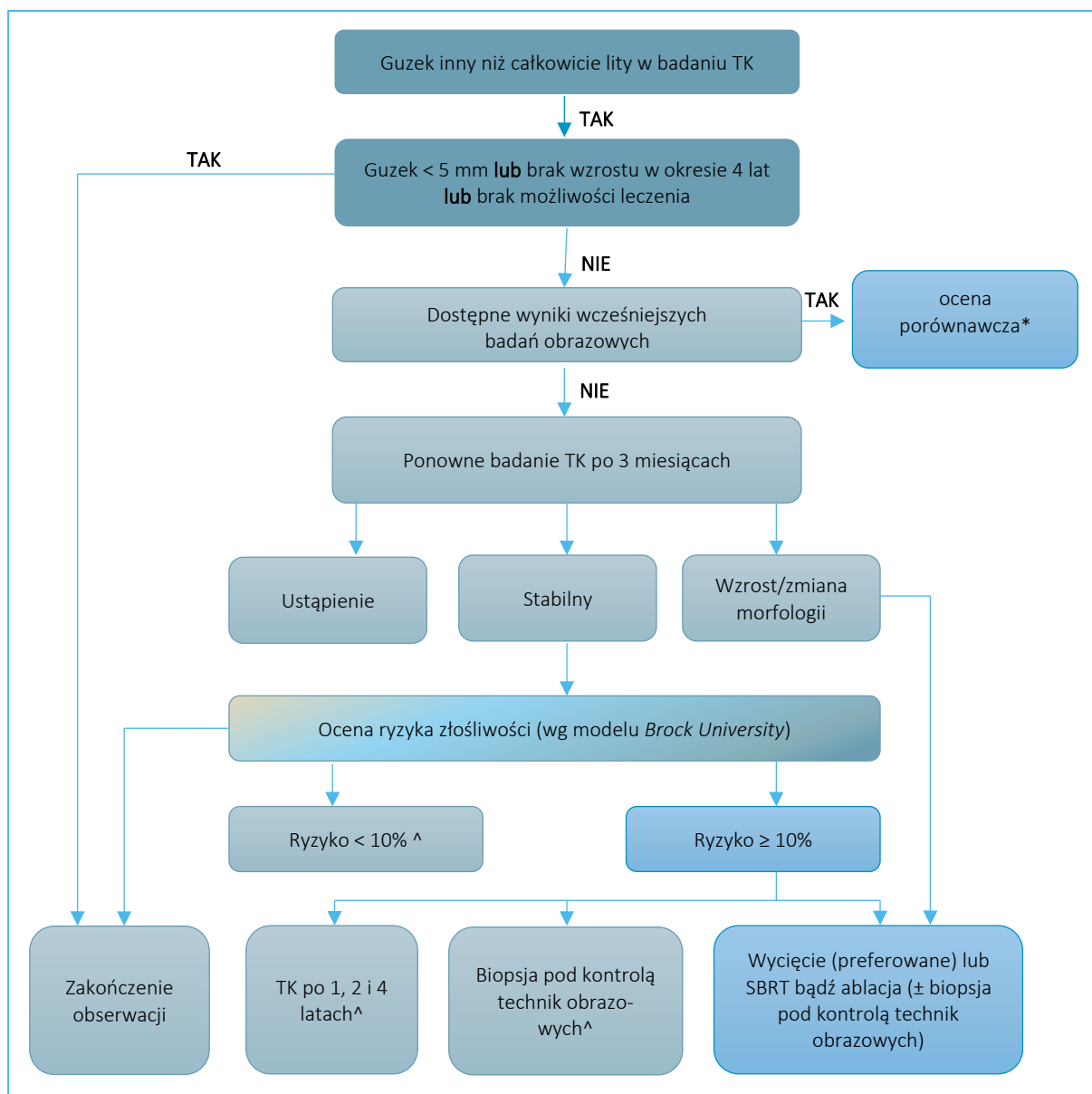
* Tylko w sytuacjach, gdy pomiar objętości nie jest możliwy;

Na podstawie manualnego pomiaru dwóch wymiarów (2D);

^ W zależności od preferencji osoby badanej;

TK — tomografia komputerowa; VDT — czas podwojenia objętości guzka (z ang. *volume doubling time*).

Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).



* Zwiększenie wymiarów, zwiększenie lub pojawienie się komponentu litego;

Lub dodatkowe cechy morfologiczne (duży komponent lity, zaciągnięcia opłucnej);

Wybór uwzględniający preferencje osoby badanej;

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z tomografią komputerową (TK) umożliwia rozróżnienie między zmianami łagodnymi a złośliwymi oraz identyfikację wskazań do dalszych badań lub obserwacji. Jest również użyteczne w ocenie rozległości nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym, radykalną radioterapią (RT) lub radiochemioterapią (RCHT), i powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (PTOK 2022).

Badania obrazowe mózgu (preferowana jest MR), powinny być przeprowadzone przed leczeniem radykalnym u pacjentów w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz stopniu III przed radykalną RCHT; dla pozostałych pacjentów, wykonuje się badanie tylko w przypadku wystąpienia podejrzanych objawów. Ocena układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest zalecana u pacjentów z objawami sugerującymi przerzuty (PTOK 2022).

Dla pacjentów z rakiem drobnokomórkowym, ważne jest wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Przed rozpoczęciem leczenia, zaleca się TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem. U pacjentów bez cech rozsiewu zaleca się PET-TK całego ciała, a jeśli to niemożliwe, scyntyografię kości z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. U pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca rutynowo wykonuje się także MR mózgu (Jassem 2024).

U osób z podejrzeniem raka płuca zalecane jest badanie bronchofiberoskopowe, gdyż jego wynik jest niezbędny w trakcie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, a także umożliwia pobranie materiału cytologicznego lub histologicznego oraz jest pomocne w ocenie zaawansowania nowotworu. Podczas badania zaleca się jednocześnie pobranie biopsji, wymazu szczoteczkowego i popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cytologicznej i histologicznej na poziomie 80%. W przypadku zmian centralnych, podczas biopsji śródmiąższowej, zaleca się pobranie co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą ultrasonografii (EBUS lub EUS) służy głównie do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (PTOK 2022).

Spośród badań laboratoryjnych zalecane jest wykonanie morfologii krwi z różnicowaniem leukocytów, oznaczenia stężenia elektrolitów, aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy, badania ogólnego moczu oraz parametrów biochemicznych oceniających funkcję wątroby i nerek. W przypadku wystąpienia nieprawidłowości zaleca się dalsze badania. Niektórzy pacjenci z rakiem płuca mogą wykazywać zwiększone stężenia markerów nowotworowych, takich jak antygen rakowo płodowy (CEA) we wszystkich postaciach raka, fragment cytokeratyny 19 (CYFRA 21.1) typowy dla raka płaskonabłonkowego oraz swoista enolaza neuronowa (NSE) charakterystyczna dla raka drobnokomórkowego. Stężenie tych markerów koreluje z masą nowotworu, ale ich oznaczanie nie jest zalecane klinicznie (Jassem 2024).

Ocena patomorfologiczna i molekularna jest istotna dla ustalenia typu i podtypu histologicznego raka płuca, określenia zasięgu nowotworu, różnicowania między zmianami pierwotnymi a wtórnymi, oceny stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrywania istotnych zaburzeń genetycznych mających znaczenie dla wyboru leczenia systemowego. Badania patomorfologiczne obejmują histologiczną ocenę wycinka pobranego podczas bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli,

histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego oraz wykonanie badań immunohistochemicznych (IHC). W przypadkach trudności w uzyskaniu materiału do badań, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych sugerujących obecność nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (PTOK 2022).

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga także zaawansowanych badań molekularnych. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym, a także w obecności krążącego DNA (cfDNA) w osoczu krwi, które pochodzi z komórek nowotworowych (biopsja płynna). W przypadku negatywnego wyniku analizy cfDNA zaleca się ponowną biopsję (PTOK 2022).

Ocenę zaawansowania raka płuca dokonuje się na podstawie skali TNM, która uwzględnia trzy cechy guza: T (guz pierwotny), N (regionalne węzły chłonne) i M (przerzuty odległe). Poniższa tabela przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca zgodnie z aktualną klasyfikacją Unii do Kontroli Nowotworów (UICC) z 2017 roku.

Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Jassem 2024).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego albo guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	Nie ma cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 1 cm
T1b	Guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤ 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤ 3 cm
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 5 cm lub ≥ 1 z następujących cech: — naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy — naciekający opłucną trzewną — guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 4 cm
T2b	Guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤ 5 cm

Cecha	Objaw
T3	Guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub ≥1 z następujących cech: — bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie — guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	Guz o największym wymiarze >7 cm lub ≥1 z następujących cech: — naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu — guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzkowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	Przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	— przerzuty w przeciwległych węzłach węzkowych lub śródpiersia — przerzuty w węzłach nadobojczykowych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu, ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk komórek nowotworowych w jakie opłucnej lub w jamie osierdza
M1b	Pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)
M1c	Mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (Jassem 2024).

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

Stopień	Charakterystyka		
	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

W drobnokomórkowym raku płuca stosowano klasyczną, uproszczoną dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu, zaproponowaną przez VALCSG (z ang. *Veterans Administration Lung Cancer Study Group*). W klasyfikacji tej wyróżniano chorobę ograniczoną (LD, z ang. *limited disease*) i rozległą (ED, z ang. *extensive disease* lub ES, z ang. *extensive stage*). Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza rozpoznanie postaci rozległej (Krzakowski 2007, Krzakowski 2019). Obecne stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazuje na preferencję stosowania w DRP klasyfikacji TNM, podobnie jak w NDRP (Krzakowski 2019).

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu miąższu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (PTOK 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Wśród chorych na raka płuca u większości już w momencie diagnozy odnotowuje się zaawansowane stadia choroby (Píslaru 2024) – szacuje się, że około 50% nowozdiagnozowanych pacjentów to osoby w wieku ≥ 65 lat, a 30% jest starszych niż 70 lat (Pallis 2014, Presley 2017). Dodatkowo, u pacjentów często odnotowuje się zły stan sprawności – szacuje się, że 34%–48% ma $PS \geq 2$ w momencie diagnozy (García-Pardo 2023), a większość chorych z $PS \geq 3$ umiera w ciągu 2-4 miesięcy od diagnozy (Gounant 2020).

Wyniki badania *Adelphi NSCLC Disease Specific Programme* prowadzonego wśród chorych na przerzutowego NDRP bez mutacji EGFR/ALK z pięciu państw europejskich (Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii

i Wielkiej Brytanii) średni wiek pacjentów otrzymujących 1L linię leczenia wynosił 66,2 lat, a 17,2% charakteryzowało się ECOG ≥ 2 (Bailey 2023).

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, kluczowym czynnikiem prognostycznym jest początkowy stopień zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stadium, istotne są również stan sprawności pacjenta i utrata masy ciała (Jassem 2024).

Analiza dużego zbioru danych SEER dotyczących amerykańskich chorych na przerzutowego (stopień V wg AJCC 7) NDRP w wieku powyżej 60 lat zdiagnozowanych w latach 2010-2015 (n=9584) wykazała, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym przeżycia chorych był m.in. wiek 70-79 i ≥ 80 lat ($p < 0,001$) w momencie diagnozy (Sun 2022).

Doszczętna resekcja mięszu płucnego pozostaje jedyną skuteczną formą leczenia, jednak tylko około 20% chorych jest kwalifikowanych do operacji. W tej ograniczonej grupie pacjentów, tylko około 40% przeżywa 5 lat, a na ogół wpływ na to mają także zgony z innych przyczyn, takie jak nowotwory wtórne, choroby układu sercowo-naczyniowego czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Skuteczność leczenia operacyjnego zależy od początkowego stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetki 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego wynoszą odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25% w stopniach I, II i IIIA. U pacjentów w stopniu III, którzy otrzymują radio(chemio)terapię, odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 30% (Jassem 2024).

W przypadku rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV), mediana czasu przeżycia nie przekracza zazwyczaj roku, a odsetek przeżyć ponad 2 lata jest niewielki, sięgający kilkunastu procent. Lepsze wyniki można osiągnąć dzięki zastosowaniu leczenia celowanego i immunoterapii (Jassem 2024).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów za 2021 r. wskaźniki przeżyć 1-letnich i 5-letnich w przypadku raka płuca w stadium lokoregionalnym wynoszą 67% i 33%, a w stadium przerzutowym - odpowiednio 31% i 5%. W przypadku raka płuca, którego stadium w chwili rozpoznania było nieznane, wskaźnik przeżyć 1-letnich wynosił 46%, a 5-letnich 21% w 2021 r. (PGRP 2024).

2.6 Epidemiologia

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej dla produktu leczniczego Tecentriq. Poniżej zaprezentowano

dostępne dane odnoszące się do populacji chorych na raka płuca oraz jeśli było to możliwe do chorych na drobnokomórkowego raka płuca oraz niedrobnokomórkowego raka płuca.

Rak płuca

Świat i Europa

Standaryzowane wskaźniki zapadalności i śmiertelności na raka płuca według płci, na podstawie danych z GLOBOCAN 2022 (Bray 2024), zostały zestawione poniżej:

Tabela 8. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg GLOBOCAN 2022 (Bray 2024).

Wskaźnik epidemiologiczny	Mężczyźni	Kobiety
Zapadalność [liczba przypadków /100 tys.]	32,1	16,2
Umieralność [liczba zgonów /100 tys.]	24,8	9,8

Zapadalność na raka płuca i wskaźniki śmiertelności są najwyższe w krajach rozwiniętych, a zwłaszcza w Europie Środkowo-Wschodniej. Niższe wskaźniki obserwuje się w słabo rozwiniętych obszarach geograficznych, w tym w Ameryce Środkowej, Południowej i większości Afryki (Duma 2019). Podstawowe epidemiologiczne wskaźniki dotyczące raka płuca w poszczególnych regionach świata (zapadalność, umieralność i 5-letnią chorobowość) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (GLOBOCAN 2022).

Region	Chorobowość 5-letnia	Umieralność	Zapadalność
Ameryka Północna	87,3	17,2	31,9
Europa	81,6	21,4	28,8
Oceania	48,4	16,0	23,4
Azja	44,3	17,9	25,2
Ameryka Łacińska i Karaiby	20,4	10,3	12,1
Afryka	5,0	5,8	6,3

W 2022 roku rak płuca został zdiagnozowany u 2,48 miliona osób, przyczyniając się do 1,82 miliona zgonów (GLOBOCAN 2022).

Polska

Rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy w Polsce i jest główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami (*KRN 2024, AWA Tagrisso 2021*). Najnowsze dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). W 2022 roku odnotowano 20 726 nowych przypadków zachorowań na raka płuca i 20 956 zgonów z powodu tego schorzenia (*KRN 2025*). Spadek liczby zachorowań o ponad 15% w 2021 roku w porównaniu do relatywnie stałej liczby z poprzednich lat jest tłumaczony mniejszą wykrywalnością nowotworów, co związane jest z wpływem pandemii COVID-19, która rozpoczęła się w 2020 roku. Szacuje się, że liczba nowych diagnoz nowotworów spadła o około 20% w 2020 roku w porównaniu do roku 2019, co jest zbieżne z danymi raportowanymi w innych krajach europejskich (*NIO PIB 2021*). Wzrost liczby nowych przypadków raka płuca wynika przede wszystkim z procesu starzenia się społeczeństwa oraz częstości występowania głównych czynników ryzyka, takich jak palenie papierosów (tytoniu) – 8 mln palących dorosłych (*PGPR 2024*).

Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2022 (*KRN 2025*).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
zachorowania											
kobiety	6 852	7 102	7 521	7 746	8 030	7 958	8 118	8 647	7 393	8 306	8 448
mężczyźni	15 572	14 911	15 001	14 861	15 020	14 150	13 857	14 101	11 709	12 423	12 278
łącznie	22 424	22 013	22 522	22 607	23 050	22 108	21 975	22 748	19 102	20 729	20 726
zgony											
kobiety	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825	8 076	8 205	8 002	7 795	7 922
mężczyźni	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902	14 211	13 046	13 034
łącznie	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812	23 324	23 695	23 107	22 213	20 841	20 956

W Polsce w 2022 roku rak oskrzela i płuca (ICD-10: C34) stanowił 13,67% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn oraz 9,23% u kobiet. Ponadto, był przyczyną 25,18% wszystkich zgonów związanych z nowotworami złośliwymi u mężczyzn i 17,88% u kobiet (*KRN 2025*). Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce.

Tabela 11. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (KRN 2025).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
mężczyźni	67,16	78,30	71,30	85,90
kobiety	43,22	39,17	40,53	36,69
ogółem	54,79	55,03	55,40	56,29

Według oszacowań podanych w wytycznych praktyki klinicznej PTOK chorobowość 5- i 10-letnia raka płuca wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 przypadków (dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 30 449 i 37 274 przypadków dla 5 lat oraz 19 213 i 23 993 przypadków dla 10 lat) (PTOK 2022).

Prognozowana zachorowalność na raka płuca w Polsce według szacunków Ministerstwa Zdrowia zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wyniesie ponad 32,5 tys. nowych przypadków w 2029 roku. Zgodnie z prognozami GLOBOCAN na rok 2040 przewiduje się 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu nowotworu (PKPO 2021).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zgodnie ze zidentyfikowanymi źródłami danych rak niedrobnokomórkowy jest grupą nowotworów płuca rozpoznaną u 80-85% przypadków (AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021). Na podstawie polskich danych zidentyfikowanych w ramach analizy AOTMiT Opdivo 2021 oszacowano odsetek niedrobnokomórkowego raka płuca w wysokości 85,2%. Również w zaleceniach PTOK odnaleziono informację o szacowanej wartości 85% udziału NDRP wśród diagnozowanych pierwotnych nowotworów płuca (Kowalski 2024, badanie POL-MOL). Jednak zgodnie z oszacowaniem odnalezionym w analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją pembrolizumabu w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (AOTMiT OT.423.1.61.2024), udział NDRP wynosi około 80%. Wobec powyższego ostatecznie przyjęto odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w wysokości 82,5% (wartość średnia z 80% i 85%).

Większość zachorowań na NDRP stanowią rozpoznania raka gruczołowego i płaskonabłonkowego, przy wzrastającej częstości występowania tego pierwszego (AOTMiT Gavreto 2022, PTOK 2022). Częstość rozpoznawania raka gruczołowego w Europie sięga do 68% a płaskonabłonkowego wynoszą 25-30%). Częstość rozpoznawania raka wielkomórkowego szacuje się obecnie na 5-10% (zauważalny jest spadek udziału rozpoznania tego podtypu po wprowadzeniu diagnostyki IHC) (AOTMiT Gavreto 2022).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka płuca ulega znacznej redukcji, na co mają wpływ zarówno związane z chorobą objawy czy pogarszające się samopoczucie, jak i uciążliwość stosowanego leczenia (*Mitsuhashi 2018*). Oprócz objawów choroby negatywny wpływ na jakość życia chorych mają również agresywne interwencje wymagane do prowadzenia leczenia. Mogą one obniżać jakość życia zarówno w krótkim, jak i długim okresie np. poprzez utrzymujące się skutki uboczne leczenia/komplikacje z nim związane czy długoterminowe następstwa psychospołeczne (*Rajapakse 2021*). Najczęstszym skutkiem ubocznym leczenia mającym największy wpływ na pacjentów było zmęczenie powodowane przez uciążliwe objawy jak nudności, wymioty, ból i wysypki (*El-Turk 2021*), utrata apetytu, zaparcia, duszność oraz zaburzenia funkcji poznawczych (*Kristensen 2022*). Odnotowywano znamienne pogorszenie jakości życia chorych na zaawansowanego NDRP leczonych chemioterapią w porównaniu z referencyjną populacją ogólną oraz stopniowe jej pogarszanie się wraz z czasem trwania choroby, z wyraźnym spadkiem w ostatnich miesiącach życia (*Kristensen 2022*).

Wiele dostępnych terapii jest podawanych w postaci iniekcji dożylnych, co wymaga kilku godzin na podanie i ogranicza leczenie do szpitali lub specjalistycznych placówek, a które wielu pacjentów uważa za doświadczenie bolesne i emocjonalnie stresujące. Dodatkowo, konieczność kilkugodzinnego przebywania w placówce medycznej powoduje konieczność zmiany stylu życia pacjentów i ich opiekunów np. zmianę codziennych nawyków lub nawet porzucenie niektórych codziennych czynności, takich jak prace domowe, dodatkowo obniżając ich jakość życia (*El-Turk 2021*).

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty bezpośrednie

Szacuje się, że zachorowania na raka płuca odpowiadają za około 8% wszystkich kosztów związanych z opieką nad chorymi na nowotwory złośliwe w krajach Unii Europejskiej. Wyniki badania przeprowadzonego w Finlandii wskazują, że dla chorych na NDRP w stadium IV koszty terapii wzrastały od 20 tys. euro w roku 2014 do 31 tys. euro w roku 2017. Spośród wszystkich analizowanych chorych na NDRP (n=4047) najwyższe koszty leczenia przypisywano chorym w stanie sprawności 0 (23-37 tys. euro w analizowanym okresie), a najniższe chorym w 2 i 3 stopniu sprawności (odpowiednio 19-28 tys. euro i 13-17 tys. euro) (*Leskelä 2023*), co mogło być związane z niższym wykorzystaniem bardziej kosztownych terapii w tych grupach.

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono również analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca ogólnie, gdyż nie jest możliwe na podstawie zawartych tam danych oszacowanie liczby chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W latach 2020-2022 w stosunku do roku 2019 zmniejszyła się liczba pacjentów hospitalizowanych, co jak wydaje się związane było z pandemią COVID-19. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ JGP 2025).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2023	43 630	58 075	7 434,53	26 949	200 353 148,97
2022	40 918	54 489	6 145,74	26 102	160 416 105,5
2021	36 478	48 318	4 849,39	24 025	116 506 594,8
2020	37 329	49 850	3 908,89	25 624	100 161 397,36
2019	46 587	62 712	3 885,77	30 247	118 232 195,83
2018	46 542	63 160	3 857,25	31 108	119 991 333
2017	46 590	63 910	2 910,56	31 548	91 822 346,88
2016	47 452	64 894	1 077,24	32 291	34 785 156,84
2015	46 149	62 118	1 266,92	30 734	38 937 519,28

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

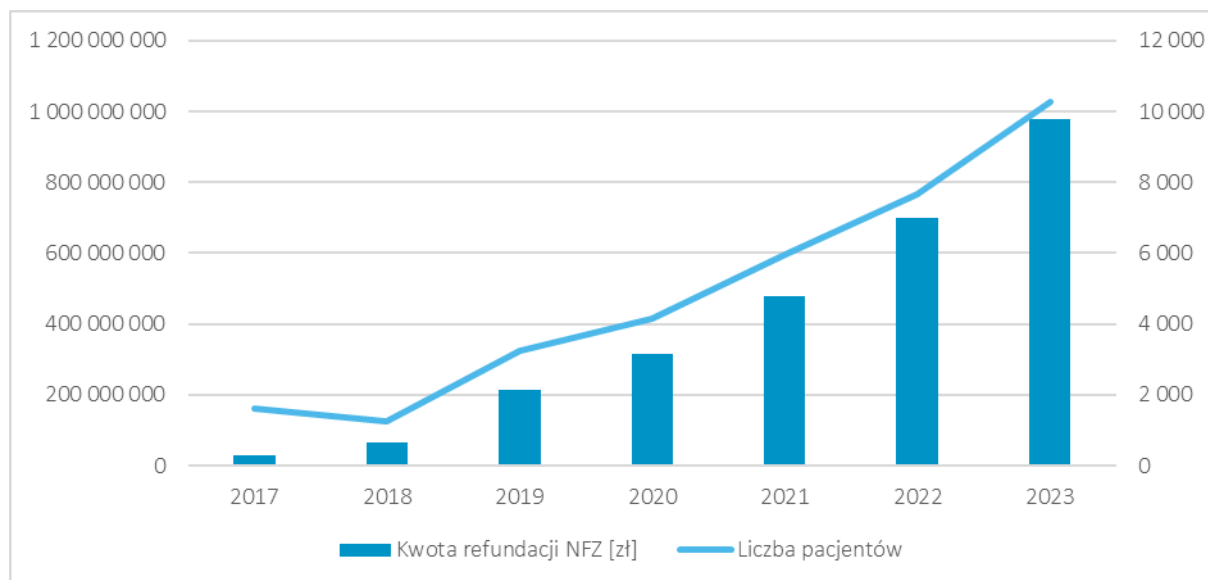
rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2014	47 768	6 925	1 578,05	30 770	48 556 598,5

Dane NFZ dotyczące finansowania leczenia w ramach programu lekowego B.6. dedykowanego rakom płuca w latach 2017-2023 wskazują na znaczący wzrost wydatków publicznych w analizowanym okresie (NFZ JGP 2023).

Tabela 13. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 (NFZ JGP 2025).

Przedmiot refundacji	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]
Leki w programie B.6.	2017	1 601	28 750 889,83
	2018	1 264	64 380 514,92
	2019	3 251	212 510 421,01
	2020	4 151	315 456 519,37
	2021	5 980	478 391 115,78
	2022	7 649	698 294 176,40
	2023	10 263	979 485 299,80

Wykres 5. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 (NFZ JGP 2025).



Należy zauważyć, że zdecydowana większość pacjentów leczonych w programie lekowym z powodu raka płuca była w wieku 61-80 lat lub co najmniej 81 lat (w 2023 r. odpowiednio łącznie 84,7% wszystkich leczonych), z najwyższymi kosztami w tej grupie wiekowej (84,4% kosztów w roku 2023).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 14. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 w podziale na grupy wiekowe (NFZ JGP 2025).

	Grupa wiekowa	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów	18- 40	18	8	27	31	46	73	81
	41- 60	447	261	668	753	1 092	1 347	1 664
	61- 80	1 107	944	2 451	3 226	4 698	6 037	8 243
	81 i więcej	46	69	159	218	243	311	450
Kwota refundacji NFZ [zł]	18- 40	450 347	335 112	839 425	2 001 104	3 133 400	5 595 497	5 991 232
	41- 60	7 308 904	14 421 131	39 103 248	52 731 092	81 252 028	115 975 398	146 545 827
	61- 80	19 149 195	46 599 714	164 206 382	246 245 228	374 206 546	550 104 505	787 708 745
	81 i więcej	1 835 331	2 987 276	8 348 938	14 479 095	19 098 168	25 929 423	38 952 020

Koszty pośrednie

Zgodnie z polskimi danymi raportowanymi przez NFZ liczba pacjentów uzyskujących świadczenia z rozpoznaniem nowotworu złośliwego płuca w 2021 r. wyniosła 54,6 tys. Zrealizowane świadczenia w tej grupie chorych objęły 690 000 wizyt u 9 237 świadczeniodawców, w tym z 153 000 hospitalizacji. Najwyższy udział miały wizyty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) – co najmniej raz z porady AOS skorzystało 80,44% (43 881) pacjentów. 62,94% (34 335) pacjentów skorzystało z leczenia szpitalnego a 58,04% (31 664) pacjentów skorzystało z podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (PGRP 2024). Dane za 2023 r. wskazują, że liczba porad AOS dla chorych z rozpoznaniem ICD-10 C.34 wyniosła 1 747 941, a 67,6% (1 181 946) z nich przypadało na grupę wiekową 65+ (BASiW 2025).

Ocenia się, że rak płuca odpowiada za największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych, przez co generuje ogromne koszty związane z niezdolnością do pracy. W Polsce liczba lat potencjalnego życia zawodowego utraconego (YPWLL) w wyniku przedwczesnej śmierci z powodu raka płuca zmniejszyła się znacząco o około 61% - z 54 000 do 21 000 lat w latach 2000–2021. Natomiast straty produktywności spowodowane śmiertelnością z powodu raka płuca spadły o 32%, z 9,3 do 6,3 euro na mieszkańca (ceny i kursy walut z 2021 r., nieskorygowane o parytet siły nabywczej) (PGRP 2024).

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 (ZUS 2025). Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	296 144	12 329
2023	304 879	12 675
2022	323 216	13 174
2021	318 830	12 442
2020	338 977	13 128
2019	383 290	14 910
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	438 578	16 714
2014	448 075	16 888

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 568 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 175 osób. Zanotowano, że w 2024 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i mniej ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	568	387	159	22	175	132	42	1
2023	519	364	141	14	215	134	72	9
2022	612	412	188	12	202	135	65	2
2021	*	*	*	*	158	110	44	4
2020	591	396	176	19	178	123	48	7

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	584	407	166	11	169	102	65	2
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	94	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-

*dane niedostępne na stronie ZUS

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 752 pierwszorazowych i 925 ponownych orzeczeń rentowych (ZUS 2025). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	752	509	197	46	925	663	218	44
2023	885	593	222	70	997	736	225	36
2022	897	626	190	81	1117	806	262	49
2021	941	655	204	82	*	*	*	*
2020	996	669	227	100	1383	1048	271	64
2019	1161	832	228	101	1350	1012	257	81
2018	1203	871	247	85	1624	1233	316	75
2017	1319	903	338	78	1962	1459	421	82
2016	1485	1017	364	104	2076	1535	450	91
2015	1576	1067	402	107	2190	1619	478	93
2014	1548	1054	416	78	2207	1632	488	87

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	219	135	66	18	367	252	87	28
2023	266	172	63	31	393	286	83	24
2022	260	170	64	26	414	284	97	33
2021	287	187	64	36	*	*	*	*
2020	315	208	65	42	548	396	107	45
2019	430	295	84	51	692	498	130	64
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1128	836	220	72
całkowita niezdolność do pracy								
2024	509	355	126	28	425	322	87	16
2023	582	396	147	39	443	336	96	11
2022	607	436	116	55	521	400	106	15
2021	607	436	127	44	*	*	*	*
2020	624	419	148	57	629	491	119	19
2019	675	497	128	50	471	374	81	16
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
częściowa niezdolność do pracy								
2024	24	19	5	-	133	89	44	-
2023	37	25	12	-	161	114	46	1
2022	30	20	10	-	182	122	59	1
2021	47	32	13	2	*	*	*	*
2020	57	42	14	1	206	161	45	-
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

*dane niedostępne na stronie ZUS

Chorzy z rozpoznaniem raka płuca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W 2023 roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C34 przyznano 13 osobom, w tym 4 kobietom i 8 mężczyznom. Wg danych za 2024 r. nie raportowano przyznania renty socjalnej z powodu rozpoznania ICD-10 C34 (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	-	-	-	-
2023	13	8	4	1
2022	7	2	5	-
2021	*	*	*	*
2020	13	7	6	-
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-

*dane niedostępne na stronie ZUS.

2.9 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

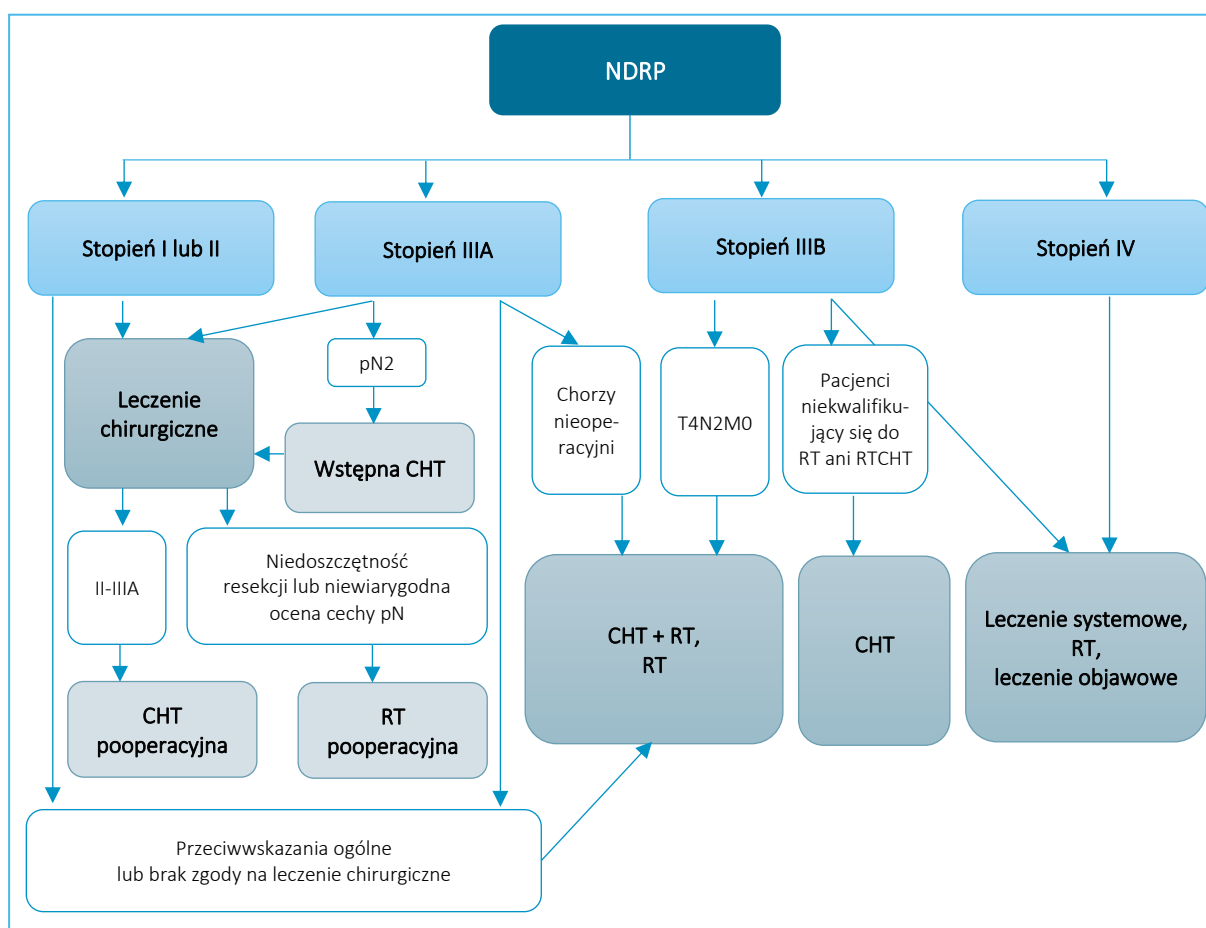
Zgodnie z najnowszymi polskimi wytycznymi dotyczącymi leczenia raka płuca, opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2022 roku (PTOK 2022), terapia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinna być planowana przez zespół specjalistów z różnych dziedzin, obejmujący torakochirurgów, radioterapeutów, onkologów klinicznych, pneumonologów, radiologów i patomorfologów. Leczenie powinno być realizowane w ośrodkach posiadających pełen zakres nowoczesnych metod diagnostyki, chirurgicznego leczenia, radioterapii i terapii systemowej, a także posiadających

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

odpowiednie doświadczenie w stosowaniu terapii skojarzonej. Ogólne zasady doboru terapii, zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego i funkcji narządów pacjenta, zostały przedstawione na wykresie poniżej.

Wykres 6. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. za-
leceń PTOK z 2021 r. (PTOK 2022).



Stopień I-II oraz potencjalnie operacyjny stopień IIIA

U chorych w stopniu I-II oraz potencjalnie operacyjnych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2), zaleca się doszczętną resekcję miąższu płucnego jako leczenie z wyboru. W przypadku chorych w stopniu IIIA z cechą N2, rozważa się tę metodę leczenia u wybranych pacjentów, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych. Jeżeli resekcja nie jest możliwa z powodu przeciwwskazań medycznych lub odmowy pacjenta, rozważa się zastosowanie radykalnej radioterapii (RT) lub radioterapii skojarzonej z chemioterapią (RCHT) z użyciem nowoczesnych technik planowania opartych na badaniach PET-TK, w dawce 60–66 Gy. Niemniej jednak, leczenie

to może być stosowane u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych ograniczeń wydolności oddechowo-krążeniowej (*PTOK 2022*).

U chorych z obwodowym guzem o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, preferowanym postępowaniem jest stereotaktyczna radioterapia. Metody ablacyjne, takie jak termoablacja lub krioablacja, mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii (*PTOK 2022*).

Uzupełniającą radioterapię (RT) zaleca się w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w badaniu histologicznym pooperacyjnym. Jednak nie jest zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu ani w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W przypadku konieczności uzupełniającej RT zalecane dawki wynoszą 60–66 Gy (*PTOK 2022*).

Nieoperacyjny stopień IIA oraz stopień IIIB

U chorych nieoperacyjnych w stopniu IIA oraz chorych w stopniu IIIB leczeniem z wyboru jest radioterapia (RT) lub radioterapia skojarzona z chemioterapią (RCHT). Skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze niż samodzielna RT, a RCHT jednoczesna jest preferowana w porównaniu do sekwencyjnego stosowania obu metod, pomimo większego ryzyka powikłań, głównie ostrego zapalenia przełyku. Radiochemioterapię można stosować jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. U chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT, można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT przed RT. W wyjątkowych przypadkach u pacjentów powyżej 70. roku życia, w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współistniejących, może być rozważane zastosowanie sekwencyjnej CHT i RT. W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT. Nie jest natomiast zalecane stosowanie CHT przed lub po równoczesnej RCHT, tj. jako leczenia indukującego lub konsolidującego. Immunoterapia durwalumabem jest skuteczną opcją w leczeniu konsolidującym. W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem; zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT. W przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCHT zastosowanie znajdują paliatywna RT lub CHT (*PTOK 2022*).

Stopień IV

U chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IV, leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej, rozważa się zastosowanie chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej RT lub leczenia objawowego (PTOK 2022).

Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi, preferowanym postępowaniem jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych istotna jest ocena mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* oraz ekspresji PD-L1. U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, objawowymi przerzutami w kościach lub ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), stosuje się paliatywną RT. Immunoterapia, zwłaszcza pembrolizumab, jest zalecana u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. W przypadku nawrotu nowotworu zalecane jest wykonanie badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza lub gdy nie jest to możliwe zaleca się wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR, konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności, zwłaszcza obecności mutacji T790M (PTOK 2022).

W pierwszej linii leczenia systemowego, u chorych na zaawansowanego NDRP, zaleca się paliatywną chemioterapię zawierającą cisplatynę w skojarzeniu z lekiem przeciwnowotworowym, takim jak etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Paliatywna CHT może być podjęta wyłącznie u chorych spełniających warunki: bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1.

Należy jednak zauważyć, że średnia wieku dla większości nowo zdiagnozowanych chorych na NDRP wynosi około 70 lat, w związku z czym znaczna część pacjentów ma współistniejące choroby lub schorzenia, które mogą wpływać na ich stan sprawności i zdolność do otrzymywania standardowego leczenia tego nowotworu. U chorych w podeszłym wieku obserwuje się również zmniejszoną rezerwę czynnościową narządów oraz odnotowuje się zmiany w farmakokinetyce leków, obejmujące wchłanianie, dystrybucję,

metabolizm i eliminację. Obawa przed niedopuszczalną toksycznością jest jednym z głównych czynników wpływających na decyzje dotyczące leczenia pacjentów z gorszym stanem sprawności (Chen 2024).

Nie ma jednej wspólnej definicji chorego niekwalifikującego się do leczenia platynami, a wyboru dokonuje lekarz po ocenie wielu czynników, w tym preferencji chorego. Jako główne czynniki będące powodem rozpoczęcia chemioterapii 1 linii w schematach niezawierających platyn u chorych na NDRP bez mutacji *EGFR*/rearanżacji *ALK* z ekspresją PD-L1 <50% wskazywane były starszy wiek chorych (76% badanych), choroby współistniejące (72%), zły stan sprawności (53%). Jako schorzenia współistniejące będące przeciwwskazaniem do zastosowania platyn wymieniane są m.in. schorzenia związane z paleniem: nadciśnienie tętnicze, POChP, choroby serca, naczyń mózgowych czy naczyń obwodowych (Camerini 2022). W innych badaniach wskazuje się również na zasadność oceny np. wydolności nerek. W ocenie możliwości kwalifikacji chorego do leczenia można skorzystać m.in. z narzędzi zalecanych do oceny ryzyka chemioterapii u pacjentów w podeszłym wieku, które obejmują: skalę oceny ryzyka chemioterapii w tej grupie CARG – opracowaną przez *Cancer Aging Research Group* skalę CARG lub skalę CRASH (*Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*), skalę instrumentalnych czynności dnia codziennego (IADL, z ang. *instrumental activities of daily living*), skalę podstawowych czynności dnia codziennego (ADL, z ang. *activities of daily living*), wskaźnik chorób współistniejących Charlsona (CCI, z ang. *Charlson comorbidity index*), skumulowaną skalę oceny chorób u osób starszych (CIRS-G, z ang. *cumulative illness rating scale-geriatric*), test stanu psychicznego MMSE (z ang. *mini-mental state examination*), skalę depresji geriatrycznej (GDS, z ang. *geriatric depression scale*), narzędzie przesiewowe dla osób starszych G-8 (z ang. *geriatric screening tool-8*) czy kwestionariusz oceny osób starszych wrażliwych VES-13 (z ang. *vulnerable elders survey-13*) (Chen 2024).

W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny, np. z PS $\geq$ 2 alternatywne postępowanie obejmuje stosowanie monoterapii cytostatykami: gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetreksedem (jednak tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego) (ESMO 2023), gdyż uważa się, że ich zastosowanie może być potencjalnie mniej toksyczne niż leczenie oparte na platynie. Znalazło to potwierdzenie w badaniach klinicznych porównujących schematy leczenia niezawierające platyny z terapią zawierającą pochodne platyny u pacjentów w wieku $\geq$ 70 lat (Santos 2025, Santos 2016). Należy zauważyć, że do momentu publikacji wyników próby IPSOS, badania dotyczące możliwości zastosowania immunoterapii nie dotyczyły bezpośrednio chorych z gorszym stanem sprawności (PS 2-3), ale obejmowały heterogenną populację pacjentów w podeszłym wieku i/lub pacjentów z PS 0–1 z chorobami współistniejącymi (np. niewydolnością nerek, przewlekłym wirusowym

zapaleniem wątroby), co utrudniało wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących pacjentów PS 2 lub 3 (*Gounant 2020*).

Pozostali chorzy mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwiotłucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (*PTOK 2022*).

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi i/lub zmianami cytochemicznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapia. Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia: jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* (I, A); jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK* [I, A]; inhibitora kinazy tyrozynowej ROS1 u chorych z rearanżacją genu *ROS1* [II, A]; pembrolizumabu u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A]; pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapii (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) u chorych z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A] (*PTOK 2022*). U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, a także z objawowymi przerzutami w kościach lub OUN można zastosować paliatywną RT (*PTOK 2022*).

Postępowanie w II linii leczenia chorych zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. U wybranych chorych (bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące) można rozważyć chemioterapię drugiej linii – docetakselu lub pemetreksed. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT (*PTOK 2022*).

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. Możliwe jest również zastosowanie immunoterapii (*PTOK 2022*).

W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/ROS1, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (PTOK 2022).

U chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej dobry efekt przynosi paliatywna RT, którą można stosować również u pacjentów z objawowymi przerzutami w OUN lub kościach (PTOK 2022).

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, po przeprowadzeniu szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK (PTOK 2022).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 15 maja 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, opublikowanych w języku angielskim i dotyczących leczenia pacjentów stanowiących populację docelową tj. dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, leczonych w ramach I linii. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2025, w których opisano zalecenia dla chorych bez mutacji kierujących (mutacji *EGFR*/rearanżacji *ALK/ROS1*).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne dotyczące leczenia chorych na wczesnego NDRP:

- wytyczne krajowe: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) – 2022 (PTOK 2022);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO) dla NDRP przerzutowego niezwiązanego z mutacjami kierującymi – 2023 i 2025 (ESMO 2023, ESMO 2025);
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – 2025 (NCCN 3.2025);
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dla NDRP w stadium IV bez zmian molekularnych – 2024 (ASCO 2024);
 - *Italian Association of Thoracic Oncology* (AIOT) dla NDRP z ECOG 2 (AIOT 2022), pacjentów starszych (AIOT 2023) oraz dotyczące zastosowania chemioimmunoterapii (AIOT 2024).

Jak zauważają eksperci Sekcji Onkogeriatry Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Polsce brakuje oddzielnych zaleceń dla omawianej populacji chorych, a odniesienie się do chorych starszych w dostępnych zaleceniach narządowych, w tym dotyczących raka płuca, jest zdecydowanie niewystarczające (SO-PTOK 2024). Również w odnalezionych dokumentach, w tym wytycznych PTOK, rzadko skupiano się na pacjentach starszych, jednak wyróżniano zalecenia z uwagi na zły stan sprawności, który jest charakterystyczny dla tej grupy chorych. We wszystkich zaleceniach różnicowano terapię zależnie od ekspresji PD-L1.

Wytyczne ESMO wskazują, że u chorych na NDRP z PS ≥ 2 można rozważyć zastosowanie ICI w monoterapii, a monoterapia atezolizumabem może być rozważona u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii dwulekowych opartych na związkach platyny z powodu PS ≥ 2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od statusu PD-L1. Można rozważać także chemioterapię w schematach dwulekowych opartych na związkach platyny (u kwalifikujących się chorych), a alternatywę dla takiego postępowania stanowi monoterapia cytostatykami: gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub pemetrekselem (jednak tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego).

Z kolei w zaleceniach NCCN wskazano, że u chorych z PS 0-2 należy zastosować leczenie zależne od ekspresji PD-L1 oraz charakterystyki histologicznej guza. W grupie chorych na gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego i NDRP NOS z PD-L1 $\geq 50\%$ rekomenduje się, jako opcje preferowane, ICI w monoterapii (atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab) lub w schematach skojarzonych ([karboplatyna lub cisplatyna] + pemetreksed + pembrolizumab; ([karboplatyna lub cisplatyna] + pemetreksed + cemiplimab). W przypadku chorych na raka płaskonabłonkowego z PD-L1 $\geq 50\%$ zaleca się, jako opcje preferowane, ICI w monoterapii (atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab) lub w schematach skojarzonych (karboplatyna + [paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą] + pembrolizumab; cemiplimab + paklitaksel + [karboplatyna lub cisplatyna]). Dla chorych na gruczolakoraka, raka wielkokomórkowego i NDRP NOS z PD-L1 z PD-L1 1%–49% opcje preferowane stanowią terapie skojarzone: (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab [kategoria 1]; cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna), a dla chorych na raka płaskonabłonkowego schematy skojarzone: karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab [kategoria 1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna).

Zgodnie z zaleceniami ESMO i NCCN pacjenci z PS 3-4 powinni otrzymać wyłącznie leczenie objawowe.

Jedynie wytyczne ESMO i AIOT w sposób bezpośredni odnoszą się do starszych chorych na NDRP. W rekomendacjach ESMO, wskazano, że rekomendacje dla starszych pacjentów z dobrą sprawnością

i odpowiednią funkcją narządów są podobne do ogólnej populacji, ale korzyści z terapii skojarzonej ICI + chemioterapia są niejasne u osób ≥ 75 lat. W przypadku tej grupy chorych należy omówić toksyczność schematów opartych na platynie, przy czym karboplatyna jest preferowaną opcją, jeśli toksyczność jest akceptowalna. W sytuacji, gdy pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii dwulekowej standardem opieki jest monoterapia. W zaleceniach AIOT wskazano, że bazując na analizie FDA i danych z praktyki klinicznej u pacjentów starszych, ale w dobrym stanie ogólnym (PS 0–1) – zastosowanie skojarzenia chemioterapia + ICI może być korzystniejsze, natomiast u pacjentów osłabionych lub przy wątpliwej tolerancji leczenia – monoterapia ICI jest rozsądnym i skutecznym wyborem. Rozważając podgrupę chorych starszych z PS 2 decyzje należy podejmować indywidualnie – rozsądne może być ograniczanie chemioterapii (np. 2 cykle) lub rozważanie monoterapii ICI.

W wytycznych PTOK i ASCO nie wprowadzono podziału zaleceń z uwagi na stan sprawności chorych. Zalecenia PTOK wskazują, że w leczeniu NDRP w stadium IV u chorych z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, bez mutacji *EGFR* i bez rearanżacji genów *ALK/ROS1* należy zastosować pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapię (schematy dwulekowe zawierające cisplatynę lub — w uzasadnionych przypadkach — karboplatynę, a monoterapia może być rozważana tylko w wybranych sytuacjach klinicznych). Wytyczne ASCO wskazują, że u chorych na raka niespłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ można zastosować ICIs w monoterapii (atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab), skojarzenia pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed lub atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą z lub bez bewacyzumabu lub niwolumab i ipilimumab lub durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie. Z kolei w grupie z ekspresją PD-L1 TPS 1%-49% rekomendowane są wyłącznie skojarzenia: pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed lub atezolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) z lub bez bewacyzumabu lub niwolumab i ipilimumab lub durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie, a monoterapia anty-PD1 może być zastosowana wyłącznie u chorych, którzy nie kwalifikują się do lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + chemioterapię opartą na platynie. Podobnie rekomendacje dla chorych z nieznaną lub ekspresją PD-L1 TPS $< 1\%$ wskazują na zasadność stosowania leczenia skojarzonego. W leczeniu chorych na raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$ można zastosować ICIs w monoterapii (atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab), skojarzenia pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub paklitaksel związany z albuminą) lub cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel lub niwolumab i ipilimumab lub durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie. Z kolei jeśli ekspresja PD-L1 TPS wynosi 1%-49% zaleca się zastosowanie skojarzeń pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-

paklitaksel) lub gemcytabina + karboplatyna + paklitaksel lub niwolumab i ipilimumab lub durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie, a monoterapia anty-PD1 może być zastosowana wyłącznie u chorych, którzy nie kwalifikują się do lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + chemioterapią opartą na platynie. Chorym z nieznaną ekspresją PD-L1 TPS lub ekspresją <1% należy zaproponować pembrolizumab + karboplatynę + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub gemcytabinę + karboplatynę + paklitaksel lub niwolumab i ipilimumab lub durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie.

Szczegółowo odnalezione zalecenia omówiono w tabeli poniżej. W załączniku 10.1 przedstawiono klasyfikację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń/rekomendacji dla poszczególnych dokumentów.

Tabela 19. Terapie rekomendowane w 1L leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się mutacji kierujących.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2021 (PTOK 2022)	Zalecenia dot. leczenia chorych na NDRP w stadium IIIA (nieoperacyjnym) i IIIB: - Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) może być rozważane jedynie u wybranych chorych na NDRP [II, B]; - Leczeniem z wyboru jest radykalna chemioradioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — sama radioterapia (w obu przypadkach dawka 60–66 Gy obejmująca guz pierwotny oraz węzły chłonne węzły i śródpiersia po stronie zmiany) [I, A]; - U chorych na NDRP w szczycie płuca (zespół Pancoasta) resekcja powinna być poprzedzona chemioradioterapią, a w przypadku braku możliwości resekcji należy zastosować samą chemioradioterapię [III, A]; - Leczeniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne jedynie w przypadku klinicznie uzasadnionego braku możliwości przeprowadzenia jednoczesnej chemioradioterapii [I, A]; - Schematy chemioterapii stosowane w skojarzonej chemioradioterapii powinny zawierać cisplatynę [I, A]; - Stosowanie chemioterapii konsolidującej po chemioradioterapii nie jest uzasadnione [I, A]; - U pacjentów poddawanych radykalnej jednoczesnej chemioradioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych należy rozważyć leczenie konsolidujące durwalumabem [I, A]; Zalecenia dot. leczenia chorych na NDRP w stadium IV: - Wybór metody leczenia zależy od cech klinicznych, patomorfologicznych oraz molekularnych [I, A]; - Pacjenci z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji <i>EGFR</i> i bez rearanżacji genów <i>ALK/ROS1</i> powinni otrzymać pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapią (schematy dwulekowe zawierające cisplatynę lub — w uzasadnionych przypadkach — karboplatynę, a monoterapia może być rozważana tylko w wybranych sytuacjach klinicznych) [I, A]; - Stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią nie jest uzasadnione [I, A]; Zalecenia ogólne: - Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, sprawność ogólną (PS), choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta [IV, A]; - Terapia systemowa powinna być oferowana wszystkim chorym na NDRP w stopniu IV z PS 0–2 [I, A]; - Na każdym etapie leczenia NDRP należy stanowczo zalecać zaprzestanie palenia, ponieważ poprawia to wyniki leczenia [II, A]; - Strategia leczenia pacjentów z chorobą oligometastatyczną powinna być omawiana z zespołem wielodyscyplinarnym [IV, A]; - Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca w każdej linii leczenia [I, A]; - Zaleca się wczesne wdrożenie opieki paliatywnej, równoległe ze standardową opieką onkologiczną [I, A]; Zalecenia dot. leczenia starszych chorych na zaawansowanego NDRP:
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2025 (ESMO 2025)	Zalecenia dot. leczenia starszych chorych na zaawansowanego NDRP: w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tecentriq® (atezolizumab)

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- Zalecenia dotyczące leczenia starszych pacjentów z dobrą sprawnością ogólną (PS) i odpowiednią funkcją narządów są podobne do ogólnej populacji, chociaż korzyści z chemioterapii i immunoterapii (ICI) są niejasne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat [III, A]; - Należy omówić toksyczność terapii dwulekowej opartej na platynie; jednak karboplatyna jest preferowaną opcją, gdy toksyczność jest uznana za możliwą do zaakceptowania [I, A]; - Dla pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii dwulekowej, opcją jest monoterapia atezolizumabem. Alternatywą jest chemioterapia jednoskładnikowa [I, B]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, bez przeciwwskazań do ICI, z PS 0-1, niezależnie od ekspresji PD-L1: - Skojarzenie chemioterapii dwulekowej opartej na platynie i inhibitorów PD-(L)1 są preferowane w porównaniu do samej chemioterapii opartej na platynie [I, A]; - Można rozważyć następujące opcje: - ICI [inhibitor PD-(L)1 ± inhibitor CTLA-4] + chemioterapia dwulekowa oparta na platynie, a następnie ICI: - pembrolizumab–karboplatyna–(nab-)paklitaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4/A] lub cemiplimab–chemioterapia dwulekowa oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4; zatwierdzone przez FDA, EMA u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych] lub sugemalimab–chemioterapia dwulekowa oparta na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub tislelizumab–karboplatyna–paklitaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4]; - niwolumab–ipilimumab + dwa cykle chemioterapii dwulekowej opartej na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub durwalumab–tremelimumab–chemioterapia dwulekowa opartej na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] — są opcjami niezależnie od histologii [I, A]; - terapia podwójna ICI w monoterapii (tylko dla chorych z PD-L1 $\geq 1\%$): niwolumab–ipilimumab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] jest opcją w guzach PD-L1 $\geq 1\%$ niezależnie od histologii [I, A]; - Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; - W większości zarejestrowanych schematów czas leczenia ICI był ograniczony do 2 lat, dlatego ICI można zakończyć po 2 latach [I, B]; - Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie w przypadku terapii podtrzymującej niwolumabem–ipilimumabem, zaleca się jej zakończenie po 2 latach [I, A]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych z PS 0–1 i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez przeciwwskazań do immunoterapii (ICI): - Monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) jest uznawana za standard leczenia pierwszej linii; opcje to: pembrolizumab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 5/A]; atezolizumab (również jeśli komórki immunologiczne $\geq 10\%$) [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 5]; cemiplimab [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] [I, A]; - Chemioterapia + ICI, niwolumab–ipilimumab + 2 cykle chemioterapii dwulekowej opartej na platynie [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub tislelizumab–pemetreksed–chemioterapia dwulekowa oparta na platynie (dla raka niepłaskonabłonkowego) [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4] lub durwalumab–tremelimumab z chemioterapią zamiast monoterapii anty-PD-(L)1 — to opcje dla pacjentów z PS 0–1 i PD-L1 $\geq 50\%$ [IV, B];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		• Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji IV, A • W większości zarejestrowanych strategii, leczenie ICI ograniczono do 2 lat, dlatego można je zakończyć po tym czasie [I, A]; • Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza w przypadku terapii podtrzymującej niwolumab–ipilimumab, należy zakończyć leczenie po 2 latach [I, A]; • Monoterapia ICI nie jest zalecana u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% lub u osób, które nigdy nie paliły [I, D]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych na zaawansowanego NDRP z PS ≥2: • Monoterapia ICI może być rozważona u pacjentów z PS 2, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 ≥50% [II, B]; • Monoterapia atezolizumabem [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzona przez EMA, niezatwierdzona przez FDA] może być rozważona u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii dubletami zawierającymi platynę z powodu PS ≥2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od statusu PD-L1 [I, B]; • Dublety zawierające platynę powinny być rozważone u kwalifikujących się pacjentów z PS 2: ○ preferowana jest karboplatyna [I, A]; ○ preferowany jest pemetreksed [II, A] z pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym, jeśli nastąpiła poprawa do PS 0-1 (ograniczone do niedrobnokomórkowego raka płuca niepłaskonabłonkowego); • Alternatywną opcją leczenia jest chemioterapia jednym lekiem z zastosowaniem: ○ gemcytabiny [II, B]; ○ winorelbiny [II, B]; ○ docetakselu [I, B]; ○ pemetreksedu (ograniczone do niedrobnokomórkowego raka płuca niepłaskonabłonkowego) [II, B]; • Chemioterapia–ICI nie została formalnie oceniona u pacjentów z PS 2 i nie może być zalecana; • Pacjentom z PS 3-4 należy zaoferować najlepszą opiekę wspomagającą, niezależnie od ekspresji PD-L1 w guzie [III, A]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, bez przeciwwskazań do ICI z PS 0-1, niezależnie od ekspresji PD-L1: • Skojarzenia chemioterapii dubletami zawierającymi platynę i inhibitorów anty-PD-(L)1 są preferowane w stosunku do chemioterapii dubletami zawierającymi platynę [I, A]; • ICI [anty-PD-(L)1 ± anty-CTLA-4] + chemioterapia dubletem zawierającym platynę, a następnie ICI ± pemetreksed lub bewacyzumab: ○ Opcje pierwszej linii chemioterapii-ICI składają się ze skojarzeń pembrolizumab-pemetreksed-platyna [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4/A], atezolizumab-bewacyzumab-paklitaksel-karboplatyna [wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], atezolizumab-karboplatyna-nab-paklitaksel [wynik ESMO-MCBS v1.1: 3], cemiplimab-dublet chemioterapii zawierający platynę (z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem dla histologii niepłaskonabłonkowej) [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, zatwierdzone przez EMA u pacjentów z ekspresją PD-L1 w ≥ 1% komórek guza] lub sugemalimab-chemioterapia oparta na platynie [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4] [I, A];

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- o Niwolumab-ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii dubletem zawierającym platynę [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4] lub durwalumab-tremelimumab-chemioterapia dubletem zawierającym platynę [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4] • Dublet ICI (tylko dla PD-L1 $\geq 1\%$): - o Niwolumab-ipilimumab jest opcją dla guzów z PD-L1 $\geq 1\%$ niezależnie od histologii [wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] [I, A]; • Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]; • W większości zarejestrowanych strategii czas trwania leczenia ICI był ograniczony do 2 lat, dlatego te ICI mogą być przerwane po 2 latach [I, B]; • Ze względu na ryzyko toksyczności, zwłaszcza leczenie podtrzymujące niwolumab-ipilimumab powinno być przerwane po 2 latach [I, A];
		Zalecenia ogólne: • Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, stan sprawności (PS), choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta [IV, A]; • Terapia systemowa powinna być oferowana wszystkim chorym na NDRP w stadium IV o PS 0-2 [I, A]; • Rzucenie palenia powinno być zdecydowanie zalecane w każdym stadium NDRP, ponieważ poprawia wyniki leczenia [II, A]; • Strategia leczenia pacjentów z chorobą oligometastatyczną powinna być omówiona w zespole multidyscyplinarnym [IV, A]; • Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone w każdej linii leczenia do NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej [I, A]; Zalecenia dot. leczenia 1L chorych na zaawansowanego NDRP i PS 0-1, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz bez przeciwwskazań do ICI: • Skojarzenia chemioterapii opartej na platynie oraz inhibitorów PD-(L)1 są preferowane w stosunku do samej chemioterapii [I, A]; • <u>Opcje leczenia dla chorych na NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej obejmują:</u> pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na platynie [I, A; ESMO-MCBS: 4]; atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A; ESMO-MCBS: 3]; atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A; ESMO-MCBS: 3]; niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A; ESMO-MCBS: 4]; • <u>Opcje leczenia dla chorych na NDRP o histologii płaskonabłonkowej obejmują:</u> pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [I, A; ESMO-MCBS: 4]; niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii [I, A; ESMO-MCBS: 4]; • <u>Opcje leczenia niezależnie od histologii obejmują:</u> cemiplimab + chemioterapia dwulekowa (z pemetreksedem dla histologii niepłaskonabłonkowej) [I, A; FDA zatwierdzone, EMA niezatwierdzone]; durwalumab + tremelimumab + chemioterapia dwulekowa [I, A; FDA zatwierdzone, EMA niezatwierdzone]; niwolumab + ipilimumab dla guzów PD-L1 $\geq 1\%$ [I, A; ESMO-MCBS: 4; FDA zatwierdzone, EMA niezatwierdzone]; • Czas trwania leczenia powinien być dostosowany do skuteczności klinicznej i tolerancji [IV, A]. W większości zarejestrowanych schematów leczenie ICI było ograniczone do 2 lat, więc można je zakończyć po tym okresie [I, A]; • Z powodu ryzyka toksyczności, leczenie podtrzymujące niwolumabem + ipilimumabem należy zakończyć po 2 latach [I, A]; Zalecenia dot. leczenie 1L chorych na z zaawansowanego NDRP, PS 0-1, PD-L1 $\geq 50\%$ i bez przeciwwskazań do ICI:

European Society of
Medical Oncology, 2023
(ESMO 2023)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- Pembrolizumab jest standardową opcją pierwszej linii [I, A; ESMO-MCBS: 5]; - Alternatywy obejmują: atezolizumab (również dla IC $\geq 10\%$) [I, A; ESMO-MCBS: 5] oraz cemiplimab [I, A; ESMO-MCBS: 4]; - Chemioterapia + ICI lub niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii zamiast monoterapii anty-PD-(L)1 może być opcją dla pacjentów, którzy wymagają szybkiego zmniejszenia masy guza i nie mają przeciwwskazań do immunoterapii [IV, B]; - Monoterapia ICI nie jest zalecana dla pacjentów z guzami PD-L1 $< 50\%$ ani dla osób, które nigdy nie paliły [I, D]; Zalecenia dot. leczenia 1L u chorych na zaawansowanego NDRP i PS ≥ 2: - Chemioterapia dwulekowa oparta na platynie (preferowana karboplatyna) powinna być rozważana u pacjentów z PS 2 [I, A]; - Alternatywę stanowią: monoterapia cytostatykami: gemcytabina, winorelbina, docetaksel [I, B] lub pemetreksed (tylko dla histologii niepłaskonabłonkowej) [II, B]; - Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania monoterapii ICI u pacjentów z PS 2, ale można ją rozważyć [III, B]; - Pacjenci z PS 3-4 powinni otrzymać wyłącznie leczenie objawowe (BSC) [III, A]; Zalecenia dot. leczenia 1L u starszych chorych na zaawansowanego NDRP: - Rekomendacje dla starszych pacjentów z dobrą sprawnością i odpowiednią funkcją narządów są podobne do ogólnej populacji, ale korzyści z terapii skojarzonej ICI + chemioterapia są niejasne u osób ≥ 75 lat [III, A]; - Toksyczność schematów opartych na platynie powinna być omówiona, przy czym karboplatyna jest preferowaną opcją, jeśli toksyczność jest akceptowalna [I, A]; - Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii dwulekowej, monoterapia pozostaje standardem opieki [I, B]; Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych na NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i PS 0-2: chorzy na gruczolakoraka, raka wielkomórkowego, NDRP NOS - opcje preferowane: pembrolizumab [kategoria 1]; (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab [kategoria 1]; atezolizumab [kategoria 1]; cemiplimab [kategoria 1]; cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; - inne zalecane opcje: karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab [kategoria 1]; karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab [kategoria 1]; niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [kategoria 2B]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 2B]; - opcje stosowane w określonych sytuacjach: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; chorzy na raka płaskonabłonkowego - opcje preferowane: pembrolizumab [kategoria 1]; karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab [kategoria 1]; atezolizumab [kategoria 1]; cemiplimab [kategoria 1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; - inne zalecane opcje: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [kategoria 2B]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 2B];

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- opcje stosowane w określonych sytuacjach: niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L chorych na NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i PS 3-4:</u> najlepsza opieka paliatywna <u>Zalecenia dot. leczenia systemowego 1L chorych na NDRP z PD-L1 1%–49% i PS 0-2:</u> <u>chorzy na gruczolakoraka, raka wielkomórkowego, NDRP NOS</u> - opcje preferowane: (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab [kategoria 1]; cemiplimab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; - inne zalecane opcje: karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab [kategoria 1]; karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą + atezolizumab [kategoria 1]; niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [kategoria 1]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed [kategoria 1]; - opcje stosowane w określonych sytuacjach: pembrolizumab [kategoria 2B]; <u>chorzy na raka płaskonabłonkowego</u> - opcje preferowane: karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) + pembrolizumab [kategoria 1]; cemiplimab + paklitaksel + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; - inne zalecane opcje: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna [kategoria 1]; niwolumab + ipilimumab [kategoria 1]; tremelimumab + durwalumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą [kategoria 2A]; tremelimumab + durwalumab + (karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina [kategoria 2A]; - opcje stosowane w określonych sytuacjach: pembrolizumab (kategoria 2B) <u>Zalecenia dot. leczenia 1L chorych na NDRP z 1%–49% i PS 3-4:</u> najlepsza opieka paliatywna <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka niespłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$</u> - ICI w monoterapii: pembrolizumab, cemiplimab lub atezolizumab [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - skojarzenie pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - skojarzenie atezolizumab + karboplatyna + paklitaksel związany z albuminą z lub bez bewacyzumabu (jeśli nie ma przeciwwskazań do bewacyzumabu) [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapia oparta na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka niespłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS 1%-49%</u>
wytyczne krajowe, USA	American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024)	

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]; - atezolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) z lub bez bewacyzumabu [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartych na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - u chorych, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + chemioterapią opartą na platynie lekarze mogą zaproponować monoterapię anty-PD-1 [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka niespłaskonabłonkowego z nieznaną lub ekspresją PD-L1 TPS <1%</u> - pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed lub cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - atezolizumab + karboplatyna + (paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminą) z lub bez bewacyzumabu [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartych na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%</u> - ICI w monoterapii: pembrolizumab, cemiplimab lub atezolizumab [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub paklitaksel związany z albuminą) lub cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartych na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 TPS 1%-49%</u> - pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub gemcytabina + karboplatyna + paklitaksel [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba];

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - u chorych, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają terapii skojarzonej anty-PD-(L)1 + chemioterapią opartą na platynie lekarze mogą zaproponować monoterapię anty-PD-1 [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP raka płaskonabłonkowego z nieznaną lub ekspresją PD-L1 TPS <1%</u> - pembrolizumab + karboplatinę + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub gemcytabinę + karboplatinę + paklitaksel [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - niwolumab i ipilimumab oraz dwa cykle chemioterapii opartej na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; - durwalumab i tremelimumab oraz chemioterapię opartą na platynie [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP NOS</u> - pacjenci powinni być kierowani do interdyscyplinarnych zespołów opieki paliatywnej (konsultacja), które zapewniają opiekę wczesną w przebiegu choroby, równoległe z aktywnym leczeniem raka [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii ICIs, z zachowanym PS lekarze powinni oferować chemioterapię dwulekową opartą na platynie [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - Chorem z przeciwwskazaniami do chemioterapii opartej na platynie lekarze mogą oferować skojarzenia niezawierające platyny [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba]; <u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania bewacyzumabu</u> - należy unikać stosowania bewacyzumabu u chorych na raka płaskonabłonkowego, z klinicznie istotnym krwiopluciem, niewystarczającą funkcją narządów, ECOG PS >1, klinicznie istotnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub niekontrolowanym nadciśnieniem [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; - dla zastosowania leczenia podtrzymującego bewacyzumab + pemetreksesem nie wykazano poprawy przeżycia i znacząco zwiększonej toksyczności w porównaniu do leczenia podtrzymującego pemetreksesem lub bewacyzumabem w monoterapii [jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba];
wytyczne krajowe, Włochy	Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT), 2022 (AIOT 2022)	<u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP w przypadku chorych z ECOG 2</u> - u chorych na zaawansowanego NDRP, ze statusem sprawności PS 2 i ekspresją PD-L1 ≥50% możliwe i bezpieczne jest zastosowanie immunoterapii w monoterapii, na podstawie danych dostępnych wyłącznie z praktyki klinicznej, do tej pory brak badań fazy III z udziałem pacjentów z PS 2; - u chorych na zaawansowanego NDRP, ze statusem sprawności PS 2 i ekspresją PD-L1 ≥50% prawdopodobnie skuteczna jest immunoterapia w monoterapii, na podstawie danych dostępnych wyłącznie z praktyki klinicznej, przy braku badań fazy III obejmujących pacjentów z PS 2. Jednak PS 2 jest silnym czynnikiem rokowniczym o negatywnym znaczeniu i wyniki są, jak w przypadku każdego leczenia, gorsze niż u pacjentów z PS 0–1;

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		- u chorych na zaawansowanego NDRP o histologii płaskonabłonkowej i PS 2 prawdopodobnie nie jest możliwe bezpieczne zastosowanie skojarzenia chemioterapii z immunoterapią, chyba że pojawią się dalsze dane potwierdzające bezpieczeństwo. Na podstawie danych z praktyki klinicznej, przy braku badań fazy III, głównym problemem jest tolerancja schematów opartych na platynie; - u chorych na zaawansowanego NDRP o histologii płaskonabłonkowej i PS 2 prawdopodobnie skuteczne jest zastosowanie skojarzenia chemioterapii z immunoterapią, na podstawie danych dostępnych jedynie z praktyki klinicznej, przy braku badań fazy III; - u chorych na zaawansowanego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej i PS 2 prawdopodobnie nie jest możliwe bezpieczne zastosowanie skojarzenia chemioterapii z immunoterapią, chyba że pojawią się dalsze dane potwierdzające bezpieczeństwo. Na podstawie danych z praktyki klinicznej, przy braku badań fazy III, istnieją obawy dotyczące tolerancji schematów opartych na platynie. Jednak schematy oparte na pemetreksedzie są generalnie lepiej tolerowane niż te stosowane w histologii płaskonabłonkowej; - u chorych na zaawansowanego NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej i PS 2 prawdopodobnie skuteczne jest zastosowanie skojarzenia chemioterapii z immunoterapią, na podstawie danych z praktyki klinicznej, przy braku badań fazy III; - u chorych na zaawansowanego NDRP i PS 2 prawdopodobnie nie jest możliwe bezpieczne zastosowanie skojarzenia chemioterapii z podwójną immunoterapią (np. anty-PD-1 + anty-CTLA-4), chyba że pojawią się dalsze dane potwierdzające bezpieczeństwo. Główne obawy dotyczą dodatkowej toksyczności związanej z blokadą CTLA-4; - u chorych na zaawansowanego NDRP i PS 2 prawdopodobnie skuteczne jest skojarzenie chemioterapii z podwójną immunoterapią, mimo braku dotychczasowych badań fazy III w tej grupie pacjentów; - u chorych na NDRP, PS 2 i PD-L1 $\geq 50\%$ wartość PD-L1 nie wpływa na wybór pomiędzy immunoterapią w monoterapii a chemioterapią połączoną z immunoterapią;
		<u>Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP u pacjentów starszych</u>
wytyczne krajowe, Włochy	<i>Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT), 2023 (AIOT 2023)</i>	- wiek sam w sobie nie jest ograniczeniem przy wyborze terapii. Wiek należy traktować jako wskaźnik pośredni wobec innych czynników (PS, choroby współistniejące, rezerwa funkcjonalna); - wiek nie wpływa na wybór immunoterapii stosowanej w monoterapii, szczególnie u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$; - zastosowanie immunoterapii w monoterapii jest bezpieczne i wykonalne u osób starszych z PD-L1 $\geq 50\%$, gdyż dostępne dane wskazują na dobrą tolerancję i bezpieczeństwo; - zastosowanie immunoterapii w monoterapii jest skuteczne u starszych z PD-L1 $\geq 50\%$, skuteczność jest potwierdzona danymi klinicznymi; - zastosowanie skojarzenia chemioterapii + ICI jest bezpieczne i wykonalne u starszych pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, ale należy zwrócić uwagę na neurotoksyczność paklitakselu; - zastosowanie skojarzenia chemioterapii + ICI prawdopodobnie jest skuteczne w tej grupie, gdyż analiza z badania KEYNOTE-407 nie wykazała różnic u pacjentów > 65 lat. - zastosowanie skojarzenia chemioterapii + ICI jest bezpieczne i wykonalne u starszych chorych z rakiem gruczołowym, ale wymagana jest ostrożność u pacjentów > 80 r.ż. Należy również zachować ostrożność przy zastosowaniu pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym;

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		• zastosowanie skojarzenia chemioterapii + ICI prawdopodobnie jest skuteczne w tej grupie, gdyż analiza z badania KEYNOTE-189 nie wykazała różnic przy progu 65 lat; • zastosowanie skojarzenia chemioterapii + podwójna immunoterapia (np. niwolumab + ipilimumab) jest bezpieczna i wykonalna u starszych, szczególnie warianty z ograniczoną chemioterapią (np. tylko 2 cykle, bez pemetreksedu); • zastosowanie skojarzenia chemioterapii + podwójna immunoterapia jest prawdopodobnie skuteczne – brak podstaw, by odmawiać leczenia tylko ze względu na wiek, mimo że dane z badania CM9LA dla pacjentów ≥ 75 lat to jedynie analiza w podgrupach; • bazując na analizie FDA i danych z praktyki klinicznej u pacjentów starszych, ale w dobrym stanie ogólnym (PS 0–1) – zastosowanie skojarzenia chemioterapia + ICI może być korzystniejsze, natomiast u pacjentów osłabionych lub przy wątpliwej tolerancji leczenia – monoterapia ICI jest rozsądnym i skutecznym wyborem;
wytyczne krajowe, Włochy	Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT), 2024 (AIOT 2024)	Zalecenia dot. leczenia 1L NDRP z zastosowaniem chemioimmunoterapii • zastosowanie skojarzenia chemioterapii z jednym inhibitorem punktu kontroli (ICI) jest bezpieczne i wykonalne, gdyż dostępne dane wskazują, że postępowanie to nie zwiększa istotnie toksyczności ponad sumę efektów ubocznych chemioterapii i immunoterapii; • zastosowanie skojarzenia chemioterapii z dwoma immunoterapiami (np. PD-1 + CTLA-4) jest bezpieczne i wykonalne, gdyż według danych, nie obserwuje się dodatkowych obciążeń toksycznych wykraczających poza znane działania niepożądane każdego składnika; • istnieje zwiększone ryzyko toksyczności immunozależnej (zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, niewydolność nadnerczy) w schematach typu chemioterapia + podwójna immunoterapia w porównaniu z chemioterapia + pojedynczy ICI; • wartość PD-L1 wpływa na wybór pomiędzy schematami chemioterapia + pojedynczy ICI a chemioterapia + podwójna immunoterapia, gdyż ta druga może być szczególnie korzystne u pacjentów z PD-L1 $<1\%$; • brak dowodów na wyższą skuteczność podwójnej immunoterapii w przypadku pacjentów z przerzutami do OUN; nieliczni eksperci sugerują potencjalną korzyść z dodania CTLA-4, ale brak danych; • <u>w przypadku wyboru leczenia u chorych w wieku >80 lat</u>, główna obawa dotyczy chemioterapii, nie immunoterapii. W populacji 80+ zaleca się rozważenie np. tylko 2 cykli chemioterapii i brak pemetreksedu, gdyż uważa się, że może to być korzystne. Niektórzy eksperci zalecają ostrożność przy podwójnej immunoterapii ze względu na toksyczność układu pokarmowego; • <u>jeśli PS 2 wynika z choroby nowotworowej możliwe jest rozważenie schematów</u> chemioterapia + podwójna immunoterapia lub chemioterapia + pojedynczy ICI. Z kolei <u>jeśli PS 2 wynika z chorób współistniejących – nie zaleca się chemioterapii platynowej, niezależnie od doboru immunoterapii;</u> Wnioski kliniczne dla pacjentów starszych z PS 2: • u pacjentów starszych i osłabionych, decyzje należy podejmować indywidualnie – ograniczanie chemioterapii (np. 2 cykle) lub rozważanie monoterapii ICI może być rozsądne. • podwójna immunoterapia jest potencjalnie skuteczniejsza u pacjentów z niską ekspresją PD-L1, ale kosztem większego ryzyka toksyczności.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie I linii
		PS 2 z powodu choroby nowotworowej może być wskazaniem do intensyfikacji leczenia, natomiast PS 2 z powodu współistniejących chorób – raczej przeciwwskazaniem.

Objaśnienia skrótów: BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CHT – chemioterapia; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PS – poziom sprawności w skali ECOG (ang. *performance score*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

2.9.2 Finansowanie leczenia

Leczenie celowane NDRP finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „*Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 19/03/2025), wcześniej publikowany pod nazwą „*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca*”.

W ramach programu tego finansowanych jest szereg substancji czynnych z różnych grup:

- inhibitory PD-1/PD-L1 – atezolizumab, cemiplimab, durwalumab, niwolumab, pembrolizumab;
- inhibitory EGFR – afatynib, dakomitynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib;
- inhibitory ALK/ROS1 – alektynib, brygatynib, cerytynib, entrektynib, kryzotynib, lorlatynib;
- inhibitor KRAS – sotorasib;
- inhibitory angiogenezy – nintedanib.

Leki te są finansowane w różnych liniach leczenia NDRP oraz w ramach leczenia konsolidującego i uzupełniającego, u chorych spełniających określone zapisami programu kryteria dotyczące charakterystyk histologiczno-cytologicznych guza oraz po wykryciu/stwierdzeniu braku aberracji genetycznych i/lub cech cytochemicznych. Tabela 20 przedstawia najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym odnoszące się do wyżej wymienionych warunków.

Pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5 natomiast poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie w załączniku 10.4. .

Tabela 20. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
leczenie neoadjuwantowe							
inhibitory PD-1/PD-L1	niwolumab	▪ nie dotyczy	▪ ekspresja PD-L1 ≥1% ▪ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	▪ stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji)	▪ nie dotyczy ▪ konieczne potwierdzenie nieobecności czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej	0-1	▪ nie dotyczy
leczenie adjuwantowe							
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	▪ nie dotyczy	▪ ekspresja PD-L1 ≥50% ▪ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	▪ zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2	▪ chorzy po radykalnej (cecha R0) resekcji płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia; ▪ przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia	0-1	▪ nie dotyczy
inhibitory ALK/ROS1	alektynib	▪ rak gruczołowy lub NDRP z przewagą komponenty gruczołakoraka	▪ 5) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i>	▪ zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM	▪ wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni	0-1	▪ nie dotyczy

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab w monoterapii	■ rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy	■ ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ ■ wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>		- przed rozpoczęciem leczenia alektynibem; ■ brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią		
	cemiplimab w monoterapii						
	pembrolizumab w monoterapii						
	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekse- dem i pochodną platyny	■ rak niepłaskonabłonkowy	■ ekspresja PD-L1 $< 50\%$ ■ wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub	■ chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-1	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetrekse- dem i pochodną platyny						
	pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakse- lem i karboplatiną	■ rak płaskonabłonkowy lub NOS		■ stopień IV (uogólnienie)	dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia		
	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT (2 cykle) opartą o związki platyny						
	cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekse- dem i pochodną platyny lub paklitakse- lem i pochodną platyn	■ rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy	■ ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$				

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
inhibitory EGFR	afatynib	■ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub		■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia	■ chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-2	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	ozymertynib	■ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub ■ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS)	■ obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>	■ stopień IV (uogólnienie)			
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	■ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub	■ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>	■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia	■ chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu	0-2	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	alektynib	■ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub	■ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i>	■ stopień IV (uogólnienie)			
	brygatynib	■ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS)	■ obecność rearanżacji w genie <i>ROS1</i>				
	cerytynib						
	lorlatynib						
	entrektynib						
II i kolejne linia							
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab			■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia	■ chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej linii terapii systemowej (nie stosujących wcześniej immunologii lub immunochemioterapii)	0-1	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym
	niwolumab	■ rak niedrobnokomórkowy płuca (wszystkie typy)	■ niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 ■ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i>	■ stopień IV (uogólnienie)			

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
inhibitory EGFR	ozymertynib	■ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub ■ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub rak wielkomórkowy, lub ■ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS)	■ obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>	niesprecyzowane	■ chorzy z progresją choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu	0-2	(leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
							■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
							■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitory angiogenezy	nintedanib	■ rak gruczołowy płuca	■ wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i>	■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub ■ stopień IV (uogólnienie)	■ chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii lub chemioimmunoterapii	0-2	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
inhibitor KRAS	sotorasib	■ rak gruczołowy lub rak wielkomórkowy, lub ■ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub ■ raka wielkomórkowego	■ obecność mutacji G12C w genie <i>KRAS</i>	■ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub ■ stopień IV (uogólnienie)	■ chorzy z wcześniejszego leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny)	0-2	■ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Grupa leków	Substancja czynna	Populacja docelowa					
		Charakterystyka histologiczna	Zmiany molekularne/ charakterystyka cytochemiczna	Stadium zaawansowania	Wcześniejsze leczenie	PS ECOG	Wykluczenie obecności przerzutów
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	▪ rak gruczolowy lub rak wielkomórkowy, lub	▪ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>	▪ stopień III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne), lub ▪ stopień IV (uogólnienie)	▪ chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii	0-2	(leczenie chirurgiczne lub radioterapia) ▪ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
	alektynib	▪ rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkomórkowego, lub	▪ obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i>		▪ chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii i/lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem		
	cerytynib	▪ rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (NOS)	▪ obecność rearanżacji w genie <i>ROS1</i>		▪ niepowodzenie leczenia inhibitorem ALK 2. generacji		
	brygatynib				▪ chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii		
	lorlatynib						
	entrektynib						
leczenie konsolidujące							
inhibitory PD-1/PD-L1	durwalumab	▪ niedrobnokomórkowy rak płuca, wszystkie typy	nie dotyczy	▪ stopień III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	▪ brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii;	0-1	nie dotyczy
leczenie uzupełniające							
inhibitory EGFR	ozymertynib	▪ rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub ▪ NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka	▪ obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.	▪ zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;	▪ uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;	0-1	nie dotyczy

Objaśnienie skrótów: NOS - rak bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Leczenie raka płuca finansowane w ramach katalogu chemioterapii

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C 34) finansowane są:

- karboplatyna (załącznik C.6), cisplatyna (załącznik C.11), cyklofosfamid (załącznik C.13), docetaksel (załącznik C.19), doksorubicyna (załącznik C.20), epirubicyna (załącznik C.23), etopozyd (załącznik C.24), gemcytabina (załącznik C.28), ifosfamid (załącznik C.31), irynotekan (załącznik C.35), lanreotyd (załącznik C.37.a), metotreksat (załącznik C.41), oktreotyd (załącznik C.45.a), paklitaksel (załącznik C.47), topotekan inj. (załącznik C.57.2), winkrystyna (załącznik C.61), winorelbina (załącznik C.63);
- pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib (załącznik C.81 i C.80) w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) po spełnieniu wszystkich warunków:
 - a. 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),
 - b. z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS),
 - c. z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) potwierdzoną z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,
 - d. z zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV),
 - e. z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu

RECIST 1.1 (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych (w celu monitorowania skuteczności leczenia wykonuje się, co 3 miesiące badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza oraz inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej),

- f. z nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz z nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia,
- g. z nieobecnością przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- h. z wykluczeniem jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Wraz ze wzrostem liczby pacjentów z nowotworami złośliwymi rośnie także grupa osób starszych poddawanych leczeniu onkologicznemu. Ze względu na specyficzne potrzeby tej populacji konieczne jest indywidualne podejście i dostosowanie terapii do ich stanu zdrowia, co stanowi istotne wyzwanie dla systemu opieki onkologicznej (*SO-PTOK 2024*). Niewątpliwie starsi chorzy na raka płuca odróżniają się od młodszych chorych objawami i współchorobowością i mogą odnieść korzyści z zastosowania strategii leczenia dopasowanej do tej grupy (*Pislaru 2024*).

Tradycyjnie, w I linii leczenia NDRP stosowana jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny, jednak metoda ta nie zawsze jest możliwa do zastosowania u osób w podeszłym wieku, które były niedostatecznie reprezentowane w kluczowych badaniach klinicznych. Oprócz niskiego poziomu rekrutacji do badań, liczne czynniki, takie jak słaby stan ogólny pacjentów, schorzenia współistniejące oraz toksyczność ograniczająca możliwości leczenia często wymagają wysoce zróżnicowanego i indywidualnego podejścia terapeutycznego (*Burns 2023*). Dostępne schematy chemioterapii wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak gorączka neutropeniczna, mielosupresja, nudności, łysienie, nefropatia i neuropatia, a u większości pacjentów w podeszłym wieku oraz z obniżonym stanem sprawności są one słabo tolerowane. Z tego powodu obawa przed niedopuszczalną toksycznością pozostaje jednym z głównych czynników wpływających na decyzje terapeutyczne u pacjentów z PS 2, a wytyczne kliniczne wskazują, że w tej specyficznej sytuacji klinicznej można ograniczyć leczenie do monoterapii cytostatykami. Skutkuje to tym, że przeżycie chorych na zaawansowanego NDRP ze stanem sprawności na poziomie 2 jest krótsze niż u osób z lepszym stanem sprawności (PS 0–1), niezależnie od zastosowanej terapii (*ASCO 2024*).

Jako standard postępowania w I linii leczenia systemowego u chorych na NDRP (z wyjątkiem pacjentów, u których wykrywa się mutacje genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* lub *ROS1* i możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego) zalecanym i refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego optymalnym postępowaniem są immunoterapeutyki w monoterapii (atezolizumab, cemiplimab lub pembrolizumab) w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, a gdy ta ekspresja wynosi $< 50\%$ immunoterapeutyki w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny (pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i CHT opartą o związki platyny, cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub

paklitakselem i pochodną platyn [przy czym w tym przypadku ekspresja PD-L1 musi wynosić $\geq 1\%$]]. Należy jednak podkreślić, że w przypadku każdej z omówionych terapii wymagane jest ECOG 0-1.

Zatem u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 i ECOG 2 oraz wszystkich tych z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynach (np. z uwagi na wiek >80 lub ECOG 2 albo wiek >70 i istotne klinicznie choroby współtowarzyszące związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny) brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej.

Obecnie istnieje więc ogromna niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie udostępnienia chorym nowych, bezpiecznych opcji leczenia, o lepszym indeksie terapeutycznym, możliwych do zastosowania w I linii leczenia u pacjentów zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym NDRP, u których ze względu na wiek, zły stan sprawności i/lub istotne klinicznie choroby współistniejące nie można zastosować standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Immunoterapie są powszechnie uważane za skuteczne i mniej toksyczne postępowanie, jednocześnie umożliwiając pacjentom zachowanie niezależności funkcjonalnej. Atezolizumab w monoterapii może zmienić algorytm leczenia chorych na NDRP niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na związkach platyny, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania niż jednolekowa chemioterapia.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest stosowany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Następujące kryteria wyboru definiują pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym: pacjenci w wieku >80 lat lub ze stanem sprawności 3 w skali ECOG lub pacjenci ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2, u których występują określone choroby współistniejące lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 70 lat), u których występują określone choroby współistniejące. Te określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego (*ChPL Tecentriq 2024*).

Zalecanym i refundowanym w Polsce w ramach programu lekowego optymalnym postępowaniem w I linii leczenia uogólnionego lub zaawansowanego NDRP u pacjentów z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) są immunoterapeutyki w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, a gdy ta ekspresja wynosi $< 50\%$ immunoterapeutyki w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny. Zatem u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 i ECOG 2 oraz wszystkich tych z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynach (ze względu na wiek, stan sprawności i/lub istotne klinicznie choroby współistniejące) brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej. Proponowane zapisy programu lekowego odpowiadają na niezaspokojone potrzeby tej grupy pacjentów, umożliwiając zastosowanie u nich immunoterapii w monoterapii, jako skuteczniejszego i bezpieczniejszego leczenia.

Wnioskowany program lekowy zakłada udostępnienie leczenia atezolizumabem w monoterapii w ramach I linii leczenia dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), niezależnie od wartości ekspresji PD-L1.

Kryteria kwalifikacji do leczenia obejmują (kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie):

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 5) obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny;
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 7) nieobecność przerzutów w wątrobie;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Zapadalność na raka płuca w Polsce przyjęto na podstawie rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2025). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych chorych, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka płuca w danym roku (w analizie wykorzystano dostępne dane dla okresu od 1999 roku do 2022 roku). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Niniejsze oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono na rok 2025, a następnie prognozowano liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Tabela 21. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Kryterium	Odsetek	Oszacowanie na 2025 rok	Źródło/komentarz
Liczba nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce	-	22 157	Prognoza na podst. KRN 2025
Udział chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	82,5%	18 280	Średnia z zakresu 80-85% w oparciu o Kowalski 2024; Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018, IQVIA 2024, AOTMIT OT.423.1.61.2024
Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV (zdiagnozowani <i>de novo</i> oraz po progresji)	76,1%	13 912	Na podst. Kowalski 2024; Ramlau 2017; Sugimura 2007, Moore 2019
Wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK/ROS1</i>	72,4%	10 077	Na podst. Kowalski 2024
Udział kwalifikujących się do leczenia 1. linii	75,8%	7 638	McKay 2016
Odsetek chorych ze stopniem sprawności ECOG 0-2	97,0%	7 406	Kowalski 2024
Pacjenci bez przerzutów do wątroby i OUN			QuintilesIMS 2017
Udział pacjentów z chorobą mierzalną	93,4%		E4599 (Gerber 2006) & PointBreak (Patel 2013), Rosell 2002
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny			QuintilesIMS 2017
Po wykluczeniu pacjentów kwalifikujących się do terapii ATEZO w ramach aktualnie refundowanych wskazań (PD-L1 $\geq$ 50% i ECOG 0-1)			Badanie IPSOS, BIA Tecentriq 2021, QuintilesIMS 2017
Liczebność populacji docelowej			

Udział chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Zgodnie ze zidentyfikowanymi źródłami danych rak niedrobnokomórkowy jest grupą nowotworów płuca rozpoznaną u 80-85% przypadków (*AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021, IQVIA 2024*). Na podstawie polskich danych zidentyfikowanych w ramach analizy *AOTMiT Opdivo 2021 (Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018)* oszacowano odsetek niedrobnokomórkowego raka płuca w wysokości 85,2%. Również w zaleceniach PTOK odnaleziono informację o szacowanej wartości 85% udziału NDRP wśród diagnozowanych pierwotnych nowotworów płuca (*Kowalski 2024, badanie POL-MOL*). Jednak zgodnie z oszacowaniem odnalezionym w analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją pembrolizumabu w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (*AOTMiT OT.423.1.61.2024*), udział NDRP wynosi około 80%. Wobec powyższego w analizie ostatecznie przyjęto odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w wysokości **82,5%** (wartość średnia z 80% i 85%), uzyskując liczbę 18 280 pacjentów.

Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV

Udział chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania zaczerpnięto z publikacji *Ramlau 2017* i *Kowalski 2024*. W publikacji *Ramlau 2017* opisano dane dotyczące stopnia zaawansowania 569 polskich pacjentów z NDRP z retrospektywnego badania *INSIGHT*. Pacjenci w stadium zaawansowania IV w momencie diagnozy stanowili 60,46% badanej populacji, natomiast w dokumencie *Kowalski 2024* według opisanej charakterystyki pacjentów, stadium IV potwierdzono u 588 z 993 (59,21%) chorych. Do oszacowania udziału chorych w stadium IV NDRP oszacowano średnią ważoną liczebnością populacji z wymienionych badań, która wyniosła 59,67%. Chorzy kwalifikujący się do leczenia atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego nie mogą stosować wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), jednak za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania. W związku z czym w oszacowaniu liczebności populacji docelowej należy uwzględnić również chorych, którzy w momencie diagnozy byli w I-III stadium zaawansowania i pomimo zastosowanego leczenia doświadczyli progresji do stadium IV. W niniejszej analizie do oszacowania udziału chorych, u których pomimo zastosowanego leczenia wystąpiła progresja ze stadium I-III do stadium IV oszacowano średnią ważoną liczebnością populacji z badań *Moore 2019* oraz *Sugimura 2007* równy 40,75%. Podsumowując powyższe, odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym (zdiagnozowanych w stadium IV lub u których doszło do progresji), obliczono na **76,1%** (13 912 chorych).

Testowanie na obecność mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*

W kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego uwzględniono wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach klatki piersiowej oraz wnioskowanym programem lekowym niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń wyłącznie u chorych na zaawansowanego raka płuca innego niż płaskonabłonkowy (Krzakowski 2021), zatem część kryteriów kwalifikacji dotyczących oceny genów dotyczyć będzie wyłącznie podgrupy chorych z NDRP niepłaskonabłonkowym lub o nieokreślonym statusie. Zgodnie z powyższym, w analizie przyjęto, że w podgrupie pacjentów z NDRP płaskonabłonkowym nie przeprowadzano oceny genów *EGFR* oraz *ALK/ROS1*. Udziały pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym oraz nieokreślonym zaczerpnięto z wyników badania *POL-MOL* (Kowalski 2024). Odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których wykluczono obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK/ROS1*, oszacowano na **72,4%**, uzyskując 10 077 chorych w ocenie na 2025 rok.

Udział pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii

Nie wszyscy chorzy z zaawansowanym NDRP kwalifikują się do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego – jednym z kryteriów wykluczających jest współwystępowanie chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia, wybrane choroby autoimmunologiczne czy inne przeciwwskazania do leczenia (np. nieodpowiednia czynność wątroby, nerek lub układu krwiotwórczego). Do oszacowania udziału pacjentów kwalifikujących się do terapii pierwszej linii wykorzystano dane odnalezione w badaniu obserwacyjnym *McKay 2016*, mającym na celu ocenę charakterystyki oraz przepływu pacjentów oraz terapii rozpoczętych w stadium zaawansowanym NDRP, w podziale na podgrupy płaskonabłonkowego, niepłaskonabłonkowego oraz NOS, a także z uwzględnieniem wyników oceny molekularnej wśród chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP. Udział chorych z chorobą zaawansowaną, kwalifikujących się do leczenia systemowego 1. linii oszacowano na **75,8%** (7 638 pacjentów). Za wagi przyjęto udziały podtypów NDRP w chorobie zaawansowanej.

Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2

Kolejnym kryterium jakie muszą spełnić chorzy kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego jest sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. Dane dotyczące udziału chorych

na NDRP w stopniu sprawności 0-2 wg ECOG zaczerpnięto z analizy *Kowalski 2024*. W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, że udział chorych ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG wynosi średnio **97%** (7 406 chorych) w 2025 roku.

Udział chorych na zaawansowanego NDRP bez przerzutów do wątroby i OUN

W ramach badania *QuintilesIMS 2017* (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę) poddano analizie reprezentatywną próbę pacjentów chorych na raka płuca w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone przez firmę QuintilesIMS, specjalizującą się w analizie z obszarów opieki zdrowotnej. Wybrano próbkę pacjentów liczącą 1 441 chorych, reprezentatywną dla polskiej populacji chorych na raka płuca. W ramach badania zgromadzono informacje z kart choroby pacjenta. Zgromadzone dane zawierały, m.in. profil pacjenta (płeć, wiek) datę pierwszego rozpoznania, typ histologiczny, pierwotne rozpoznanie, obecne stadium, status EGFR i ALK, choroby współistniejące, ECOG, szczegółowy przebieg leczenia historycznego, informacje o leczeniu aktualnym (w dniu hospitalizacji/wizyty, będącej podstawą opisu pacjenta). Dane z badania kart pacjentów posłużyły oszacowaniu jaki odsetek populacji spełniającej poszczególne kryteria zapisane w programie lekowym. Na podstawie opisanych powyżej danych obliczono odsetek pacjentów z zaawansowanym NDRP bez przerzutów do wątroby oraz ośrodkowego układu nerwowego w wysokości **██████████**

Udział chorych na zaawansowanego NDRP z chorobą mierzalną

Dodatkowym kryterium kwalifikacji do objęcia leczeniem atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego jest obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych. W oparciu o dane odnalezione w analizach *E4599 (Gerber 2006)*, *PointBreak (Patel 2013)* oraz *Rosell 2002* wyznaczono średni odsetek pacjentów zaawansowanym NDRP z chorobą mierzalną, w wysokości **93,4%** **██████████**

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kluczowym kryterium włączenia do leczenia ocenianą interwencją jest obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny. Zgodnie z *ChPL Tecentriq*, następujące kryteria wyboru definiują pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym: pacjenci w wieku >80 lat lub ze stanem sprawności 3 w skali ECOG lub pacjenci ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2, u których występują określone choroby współistniejące lub pacjenci w podeszłym wieku (≥70 lat), u których występują określone choroby współistniejące. Te

określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego (*ChPL Tecentriq 2024*).

Przedstawione powyżej kryteria są w pewnej mierze subiektywne, opierające się bardziej na ocenie lekarza. W związku z powyższym uznano, że do oszacowania liczby pacjentów niekwalifikujących się do terapii pochodnymi platyny wykorzystanie rzeczywistego odsetka chorych, obliczonego w oparciu o dane historyczne, będzie bardziej miarodajne. W analizie wykorzystano wyniki badania *QuintilesIMS 2017*, w oparciu o które uzyskano odsetek w wysokości [REDACTED] w ocenie na 2025 rok. Należy zaznaczyć, że baza danych *QuintilesIMS 2017* odzwierciedla stan przed objęciem refundacją immunoterapii, a standardowym leczeniem chorych na zaawansowanego NDRP były platyny. W analizie założono więc, że pacjenci, którzy według wyników badania *QuintilesIMS 2017* nie otrzymali w ramach leczenia pochodnych platyny, mieli przeciwwskazania do zastosowania takiej terapii.

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii ATEZO w ramach aktualnie refundowanych wskazań

Szacując liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do leczenia atezolizumabem uwzględniono także odsetek pacjentów, którzy kwalifikują się do tej terapii w ramach wskazania, w którym lek Tecentriq jest aktualnie refundowany, tj. leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem w monoterapii: rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (MZ 19/03/2025). Aby uniknąć podwójnego naliczania chorych kwalifikujących się do terapii atezolizumabem w ramach wspomnianego wyżej wskazania oraz wskazania wnioskowanego, wykluczono oszacowany odsetek pacjentów z NDRP płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i ze stopniem sprawności ECOG 0-1 [REDACTED] kwalifikujących się do leczenia produktem Tecentriq w ramach wnioskowanego wskazania.

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

Wykorzystując opisane powyżej źródła danych epidemiologicznych oszacowano, że łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku Tecentriq w rozważanym wskazaniu) [REDACTED]

5 Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab)

Produkt leczniczy Tecentriq® (atezolizumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1). Lek Tecentriq® działa poprzez przyłączanie się do specyficznego białka znajdującego się w organizmie, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)”. To białko hamuje układ odpornościowy (obronny) organizmu, chroniąc tym samym komórki raka przed atakiem ze strony komórek układu odpornościowego. Przyłączając się do tego białka, Tecentriq® wspomaga układ odpornościowy w zwalczaniu choroby nowotworowej (*ChPL Tecentriq® 2025*).

26 sierpnia 2024 r. rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych obowiązujących dla produktu leczniczego Tecentriq® na terenie Unii Europejskiej o leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (*KE 26/08/2024*).

Ocenianą interwencję stanowi podanie atezolizumabu w monoterapii w dawce 840 mg i.v. co 2 tygodnie lub 1200 mg i.v. co 3 tygodnie lub 1680 mg i.v. co 4 tygodnie lub 1875 mg s.c. co 3 tygodnie (*ChPL Tecentriq® 2025*). Uzasadnienie stosowania schematu 1200 mg q3w opiera się na danych klinicznych z badania *IPSOS*, gdzie oceniano wnioskowane wskazanie. Z kolei uzasadnienie stosowania schematów 840 mg q2w i 1680 mg q4w opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym, symulacjach, ocenach ekspozycji-odpowiedzi (ER) oraz analizach bezpieczeństwa, które zostały przedłożone Europejskiej Agencji Leków (EMA) w ramach procedury EMEA/H/C/004143/II/0022 oraz zatwierdzenia tych schematów dawkowania m.in dla wskazań obejmujących 1L NDRP. Farmakokinetyka monoterapii atezolizumabem dla tych schematów została dokładnie scharakteryzowana i nie oczekuje się, aby różniła się w populacji pacjentów odpowiadających tym ocenianym w badaniu *IPSOS*. Ponadto, ponieważ nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności ekspozycja-odpowiedź (ER), wszelkie potencjalne drobne różnice w farmakokinecie atezolizumabu nie powinny mieć znaczenia klinicznego (*EPAR Tecentriq® 2024*). Również aktualnie obowiązujący program lekowy uwzględnia stosowanie obu form podania atezolizumabu.

Przeciwwskazania do zastosowania produktu leczniczego Tecentriq® obejmują nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (*ChPL Tecentriq® 2025*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28 marca 2025 r. (*ChPL Tecentriq® 2025*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001 EU/1/17/1220/002 EU/1/17/1220/003
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 21 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 marca 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1).
	Kod ATC	L01FF05
	Dostępne preparaty	Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

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

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

Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek: 1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmmentowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylną w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach wielokrotnego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym. Dystrybucja Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w wieku podeszłym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku 75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku < 2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 x do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 X GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 x GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:
 - po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub
 - u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5% (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Wskazanie**Tecentriq® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

- Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją *EGFR* lub z *ALK*-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji *EGFR* ani rearanżacji *ALK* (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1 ChPL).
- **Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (kryteria doboru- patrz punkt 5.1 ChPL).**
- Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

- Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

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

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1 ChPL).

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Pacjenci otrzymujący obecnie atezolizumab w postaci infuzji dożylnych mogą go zmienić na produkt leczniczy Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i na odwrót.

Oznaczanie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC) z przerzutami, potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii

Jeśli określono tak we wskazaniu, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Tecentriq dokonany na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1 i 5.1 ChPL).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wlewie dożylnym

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w NDRP u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny	840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie 1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do w opanowania toksyczności

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia (patrz także punkty 4.4 i 4.8) Tabela 2: Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq.

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do $5 \times$ górna granica normy [GGN] lub stężenie bilirubiny we krwi $>1,5$ do $3 \times$ GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $>3 \times$ GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od $>3x$ do $\leq 10x$ GGN lub	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do $\leq 3x$ GGN i wzrośnie do wartości od $>5x$ do $\leq 10 \times$ GGN lub	
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od $3 \times$ do $\leq 5 \times$ GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od $>8 \times$ do $\leq 10 \times$ GGN	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości $>10x$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości $>3x$ GGN	

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

	Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrożające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq <u>Niedoczynność tarczycy</u> : Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH <u>Nadczynność tarczycy</u> : Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
			Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
		Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

	Wysypka/Ciężkie niepożądane reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN) ¹	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Stopień 4 lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zespół miasteniczny / <i>myasthenia gravis</i> , zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych i mózgu oraz porażenie nerwu twarzowego	Porażenie nerwu twarzowego Stopnia 1 lub 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeśli pomimo wstrzymania podawania produktu leczniczego Tecentriq objawy nie ustąpią całkowicie, trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
		Zespół miasteniczny / <i>myasthenia gravis</i> , zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu we wszystkich stopniach lub porażenie nerwu twarzowego Stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zapalenie rdzenia kręgowego	Stopień 2, 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
		Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny >1,5 do 3,0x względem stanu wyjściowego lub >1,5 do 3,0x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych
na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

	1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu	
	Stopień 3 lub 4: (poziom kreatyniny >3,0x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zapalenie mięśni	
	Zapalenie osierdza stopnia 1	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq ²
	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Choroby osierdza	
	Podejrzenie limfohistiocytozy hemofagocytarnej ¹	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Limfohistiocytoza hemofagocytarne	
	Stopień 2 lub stopień 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)
	Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	
Inne działania niepożądane		Nasilenie
		Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Reakcje związane z wstrzyknięciem	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć szybkość wstrzykiwania lub przerwać wstrzykiwanie. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy Uwaga: Stopnie toksyczności należy wyznaczyć według aktualnie obowiązującej wersji Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych *National Cancer Institute* (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI-CTCAE).

1 – Niezależnie od ciężkości 2 – Należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną w celu ustalenia etiologii i odpowiedniego postępowania

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Szczególne populacje pacjentów***Dzieci i młodzież***

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1 ChPL).

Pacjenci rasy azjatyckiej

Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m² pc. co trzy tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt leczniczy Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu TNBC, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC i w HCC (patrz punkt 4.4 i 5.1 ChPL).

Sposób podawania

Ważne, aby przed podaniem produktu leczniczego sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego albo do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i powinien być podawany wyłącznie w infuzji dożylniej. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Pacjenci otrzymujący obecnie produkt leczniczy Tecentriq w postaci infuzji dożylnej mogą go zmienić na atezolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i na odwrót.

Ważne, aby przed podaniem sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego albo do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem, produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i poczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. W celu uzyskania instrukcji dotyczących używania i przygotowania produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

	Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci infuzji dożylniej musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. do podania, patrz punkt 6.6 ChPL. Należy podawać 15 ml produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań wstrzykując go podskórnie w udo przez około 7 minut. Zalecane jest użycie zestawu do wstrzykiwań podskórnych (np. igieł typu motylek). NIE NALEŻY podawać pacjentowi objętości leku, która pozostała w zestawie. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać wyłącznie pomiędzy prawym a lewym udem. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzednich wstrzyknięć i nigdy w okolice, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniała, tkliwa lub stwardniała. Jeśli to możliwe, podczas leczenia produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań inne leki przeznaczone do podawania podskórnego należy wstrzykiwać w inne obszary skóry.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
	Identyfikowalność
	Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.
	Działania niepożądane o podłożu immunologicznym
	Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.
	W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.
	Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8 ChPL).
	Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych może być większe u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) niż u pacjentów bez istniejącej wcześniej AID. Dodatkowo zaostrzenia objawów współistniejącej AID były częste, ale większość przypadków miała przebieg łagodny i możliwy do opanowania.
	Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała (mc.)/dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT > 3 do $5 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny we krwi $> 1,5$ do $3 \times$ GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT $> 5,0 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 3 \times$ GGN).

U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od > 3 do $\leq 10 \times$ GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od > 5 do $\leq 10 \times$ GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła > 1 GGN do $\leq 3 \times$ GGN, lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od > 8 do $\leq 10 \times$ GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła > 3 GGN do $\leq 5 \times$ GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥ 1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się do $> 10 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się $> 3 \times$ GGN.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥ 4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez > 5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

rozpocząć dożylnie podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrożające życiu; wskazana pilna interwencja). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważną dawką innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważną dawką innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥ 1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane. W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgoworodzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu oraz porażenie nerwu twarzowego. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej.

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie rdzenia kręgowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie rdzenia kręgowego.

Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/*myasthenia gravis* lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.

W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiegokolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem.

Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥ 3 ($>2 \times$ GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu wystąpiły przypadki zapalenia mięśnia sercowego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. Zapalenie mięśnia sercowego może być również objawem klinicznym zapalenia mięśni i powinno być odpowiednio leczone.

Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥ 2 , leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu stwierdzano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. Pacjenci z podejrzeniem zapalenia mięśni powinni być monitorowani pod kątem objawów zapalenia mięśnia sercowego.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśni, należy wdrożyć ścisłe monitorowanie pacjenta, a następnie niezwłocznie skierować go do specjalisty w celu oceny i leczenia. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 ., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W razie podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania.

Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W razie reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć i podać kortykosteroidy.

Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy definitywnie zakończyć.

Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi.

Choroby osierdza o podłożu immunologicznym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdza, w tym zapalenie osierdza, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdza.

W razie podejrzenia zapalenia osierdza stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzuwając choroby osierdza stopnia ≥ 2 , należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizolonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdza stopnia ≥ 2 , leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone (patrz punkt 4.2 ChPL).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyć za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko zastosowania schematu czterolekowego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną (patrz punkt 4.8 ChPL).

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)

Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitakselem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paclitakselu (ChPL) w celu uzyskania informacji o specyficznych środkach ostrożności i przeciwwskazaniach do przyjmowania tego leku.

Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byłiby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiejkolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po wcześniejszej indywidualnej dla każdego pacjenta dokładnej ocenie stosunku potencjalnej korzyści do ryzyka.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

Pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych byli wykluczani z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem. Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów z NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynib z bewacyzumabem

W badaniu IMpower150 nie uzyskano danych dotyczących skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów, u których uprzednio doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynib z bewacyzumabem.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane.

Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obarczeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca

Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu w monoterapii lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźniony początek działania atezolizumabu u pacjentów z NDRP. Przy stosowaniu atezolizumabu obserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji, a następnie długoterminową korzyść z przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Charakterystyka produktu leczniczego – Tecentriq® (atezolizumab)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, stan sprawności ECOG ≥ 2 (z wyłączeniem pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny), HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C (w przypadku pacjentów bez HCC), istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.
	Karta dla pacjenta Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.
	Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Tecentriq® jest finansowany ze środków publicznych (MZ 19/03/2025).

Tabela 23. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atezolizumabum	Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg	1 fiol.a 15 ml	07613326061872	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	1183.0, Atezolizumab	11435,42	12350,25	13091,27	13091,27	B.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Tecentriq® nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Wydane przez AOTMiT stanowiska i rekomendacje dotyczące refundacji w leczeniu raka płuca podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje AOTMiT dotyczące atezolizumabu w leczeniu NDRP.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
nr zlecenia w BIP Agencji: 97/44	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2024 z dnia 22 lipca 2024 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 0761332606187, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Główne argumenty decyzji: • ograniczone dane dotyczące skuteczności i immunogenności leku, • wątpliwe oszczędności w przypadku podawania leku w ramach hospitalizacji jednodniowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2024 z dnia 23 lipca 2024 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872 w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie rekomendacji Produkt leczniczy Tecentriq w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie, i.v.) jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.6 w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1, chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej i kolejnej linii oraz w leczeniu pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Wniosek dotyczy objęcia refundacją kolejnej prezentacji atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne, s.c.) w aktualnych wskazaniach refundacyjnych w ww. programie lekowym. Pod uwagę wzięto wyniki badania IMscin001, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną atezolizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do atezolizumabu w podaniu dożylnym u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. W ww. badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy między metodami podania atezolizumabu. Należy podkreślić, że odnalezione dowody dotyczące stosowania atezolizumabu podawanego podskórnie w leczeniu raka płuca są ograniczone. Badanie IMscin001 obejmuje tylko jedną subpopulację- pacjentów z NDRP w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii. Brak jest dowodów dotyczących drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy koszt stosowania atezolizumabu s.c. w porównaniu do terapii atezolizumabu i.v. jest [...]bez względu na wariant. Przedstawione przez wnioskodawcę porównanie średnich kosztów terapii stosowanych w poszczególnych wskazaniach wykazało, że oszacowany przez wnioskodawcę średni koszt stosowania atezolizumabu s.c. [...]Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu RSS spowoduje [...]wydatków płatnika publicznego o ok. [...] odpowiednio w I, II, III i IV roku refundacji. Należy mieć jednak na uwadze niepewność dotyczącą prognozowanego przejęcia udziałów atezolizumabu i.v. przez formę podskórną atezolizumabu. Dodatkowo objęcie refundacją leku w formie podskórnej może skutkować przejęciem udziałów również od innych immunoterapeutyków stosowanych w poszczególnych, refundowanych wskazaniach w ramach PL B.6.
nr zlecenia w BIP Agencji:4/2023	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 r.	• Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, kod GTIN: 07613326025546, • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05902768001167, w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Główne argumenty decyzji: udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab). Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [...] Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w trzech innych wskazaniach [pierwsza linia leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); pierwsza linia leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji); kolejne linie leczenia we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1, stopień zaawansowania klinicznego IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)]. [...] Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 r. Obecnie w tym wskazaniu jest praktykowana obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego) i najlepsza opieka medyczna (BSC). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której uwzględniono 1 badanie RCT IMpower010 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ATEZO vs BSC w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu. Podsumowując, w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej (tj. [...] u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (test SP263), z wykluczeniem obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ATEZO w zakresie liczby zgonów (14,2% zgonów ATEZO vs 29,1% zgonów BSC). Ponadto 3-letnie przeżycie całkowite (OS) w tej populacji wyniosło 89,1% ATEZO vs 77,5% BSC, a 5-letnie OS odpowiednio 84,8% vs 67,5%. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie ATEZO w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w okresie obserwacji wynoszącym 45,3 mies. było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia o 58% w porównaniu z BSC, a w okresie obserwacji 34,2 mies. z dłuższym przeżyciem wolnym od choroby o 57%. W analizie bezpieczeństwa wyniki wskazują, że zastosowanie ATEZO vs BSC w populacji pacjentów w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (zbliżona do wnioskowanej) dla okresu obserwacji 32 mies., związane było z częstszym występowaniem: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych 3-i 4 stopnia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ponadto w grupie ATEZO u 29% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania dawki ATEZO, a u 19% wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ATEZO. Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa fakt, że charakterystyka pacjentów w badaniu IMpower010 nie odpowiada populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowani do PL [pacjenci w stadium IIIB o statusie N2, zostali wyłączeni z badania IMpower010, podczas gdy kryteria włączenia do PL,

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	umożliwiają ich włączenie do leczenia ATEZO. Z PL wykluczani są pacjenci z rearanżacją w genie ROS1 natomiast w badaniu nie prowadzono testów na jej obecność]. Ponadto ograniczeniem analizy jest także niedojrzałość przedstawionych wyników. Wątpliwości wokół populacji badanej i włączanej do leczenia wskazują, że konieczne jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka, ponieważ w praktyce populacja może być rozbieżna względem tej, dla której przedstawiono wyniki w analizie klinicznej. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w perspektywie NFZ stosowanie ATEZO vs BSC jest [...] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [...] a bez RSS – [...]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z koniecznością ekstrapolacji wyników IMpower010 poza horyzont czasowy tego badania (okresu obserwacji badania 32. mies., analiza ekonomiczna 40 lat). Ponadto w badaniu rejestracyjnym IMpower010 nie zamieszczono danych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu [modelowane krzywe przeżycia oraz dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały oparte na licznych badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacjach pacjentów nieodpowiadających w pełni populacji docelowej z wniosku]. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [...] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji z RSS [...] zaś w wariancie bez RSS [...]. Główne ograniczenia stanowią niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej, więc całkowite wydatki z budżetu płatnika powinny być zabezpieczone dodatkowym instrumentem dzielenia ryzyka. W 3 na 7 odnalezionych wytycznych tj. NCCN 2023, NCI 2023 i ASCO/CCO 2022 atezolizumab jest wymieniany jako rekomendowana opcja terapii u pacjentów po przeprowadzonej resekcji jednak w każdej z tych rekomendacji znalazły się dodatkowe kryteria zawężające tę populację. Odnaleziono także 3 pozytywne (G-BA 2023, SMC 2022, PBAC 2022), 2 warunkowo pozytywne (NICE 2022, CADTH 2022) i jedną negatywną (HAS 2022) rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej. W rekomendacji negatywnej wskazano na niewystarczającą korzyść wynikającą ze stosowania Tecentriq. W rekomendacjach pozytywnych SMC 2022 i PBAC 2022 podkreślono opłacalność kosztową terapii ATEZO vs BSC, w G-BA 2023 wykazano niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania ATEZO we wnioskowanej populacji w stosunku do BSC w zakresie przeżycia całkowitego. CADTH 2022 wprowadził warunek redukcji ceny, natomiast NICE 2022 dostęp do leku na uzgodnionych warunkach. Ponadto NICE w swoim dokumencie wskazywał na brak refundowanej immunoterapii dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu po całkowitej resekcji guza, a także zwrócił uwagę na niepewność dowodów z uwagi na niedojrzałość dostępnych danych. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.
nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2022 z dnia 23 maja 2022 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, kod EAN: 07613326025546; • Tecentriq (atezolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1183.0 Atezolizumab) i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia [...] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Główne argumenty decyzji: Wyniki badań klinicznych przemawiają za równorzędną skutecznością atezolizumabu w porównaniu do komparatora, a jego refundacja może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1, fiol. 14 ml, GTIN: 07613326025546; • Tecentriq, atezolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, GTIN: 05902768001167 w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem: [...]. Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab; ATEZO); koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. à 20 ml, jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	drugiej linii leczenia u chorych po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii w stadium rozsiałym, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, po wykluczeniu obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji). Wnioskowane wskazanie dla ATEZO będzie stanowić kolejną opcję leczenia [...]. (...) Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ATEZO vs PEMBRO w odniesieniu do badanych punktów końcowych: przeżycie całkowite pacjentów, progresję choroby, uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie i jakości życia. Profil bezpieczeństwa ATEZO i PEMBRO, oceniany na podstawie porównania pośredniego był zbliżony, a różnice nie były istotne statystycznie w zakresie częstości: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TRAEs); ciężkich zdarzeń niepożądanych; zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym w 3 lub wyższym stopniu nasilenia. (...) Należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie metodą Buchera, z uwagi na charakter samej metody, nie jest równorzędne z porównaniem terapii w ramach badań <i>head-to-head</i>. W związku z tym brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami nie świadczy o ich równorzędności, na co zwróciło także uwagę NICE w rekomendacji refundacyjnej. (...) Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ATEZO w miejsce PEMBRO jest [...]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie weryfikacyjnej. (...) Analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq, spowoduje [...].
nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018	
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetrekselem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie proponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progu, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia pacjentów.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych. Uzasadnienie rekomendacji: Rada uznaje za dobrze udokumentowaną skuteczność atezolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednocześnie proponowana cena technologii, mechanizm dzielenia ryzyka i wskaźniki opłacalności kosztowej przemawiają przeciwko jej akceptacji w polskim systemie refundacyjnym. Zasadne jest zatem istotne obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka istotnie ograniczającego wydatki płatnika publicznego (np. capping). W przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej konieczne jest ujednolicenie schematów leczenia poprzez włączenie terapii atezolizumabem do istniejącego ogólnego programu lekowego terapii niedrobnokomórkowego raka płuc.

[...] fragmenty niejawne.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Tecentriq® w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania atezolizumabu we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono na stronach: IQWiG/G-BA (*IQWiG 2025, G-BA 2025*), NICE (*NICE 2024*), SMC (*SMC 2025*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Data ostatniego wyszukiwania: 16 maja 2025 r.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	2025	podgrupa 1: negatywna (brak dodatkowej korzyści) podgrupa 2: pozytywna (wskazanie na niewielką dodatkową korzyść)	<u>Wskazanie:</u> leczenie zaawansowanego NDRP bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest nieodpowiednia. W ramach wniosku wydzielono dwie podgrupy chorych z uwagi na ekspresję PD-L1: 1) $\geq 50\%$ i 2) $< 50\%$.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2025	negatywna	<u>Wskazanie:</u> leczenie zaawansowanego lub nawrotowego NDRP u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest nieodpowiednia
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	–	ocena zawieszona	<u>Wskazanie:</u> leczenie zaawansowanego lub nawrotowego NDRP u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest nieodpowiednia
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–

Niemiecka agencja IQWiG oceniała stosowanie atezolizumabu do leczenia zaawansowanego NDRP bez mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest nieodpowiednia, wydzielając dwie podgrupy chorych z uwagi na ekspresję PD-L1: 1) $\geq 50\%$ i 2) $< 50\%$. Dla każdej z podgrup wyznaczono odrębny zestaw komparatorów – w przypadku podgrupy 1) pembrolizumab lub cemiplimab w monoterapii, a dla 2) gemcytabinę lub winorelbinę w monoterapii.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

W opinii ekspertów IQWiG dla pierwszej z podgrup chorych brak jest odpowiednich badań klinicznych umożliwiających porównawczą analizę dowodów naukowych, w związku z czym stwierdzono brak dodatkowej korzyści klinicznej. Dla drugiej z populacji rozpatrywano wyniki badania IPSOS, z których Wnioskodawca wyekstrahował dane odpowiadające populacji chorych z ekspresją PD-L1 <50% (którzy obejmowali 75,8% i 76,2% chorych włączonych do ramienia interwencji i komparatora) lub z brakiem danych o ekspresji (8,7%), jednak jak zaznaczyli eksperci IQWiG nie jest jasne, dlaczego przedstawiono te dane łącznie. Eksperci IQWiG wskazali również, że leczenie w ramieniu komparatora było prowadzone niezgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem winorelbiny (schematy dawkowania co 21- lub 28-dni zamiast zatwierdzonego schematu cotygodniowego) oraz gemcytabiny (dopuszczano dawkę 1000-1250 mg/m² w cyklach 21- lub 28-dniowych, podczas gdy zatwierdzona dawka w monoterapii to 1000 mg/m² w 28-dniowym cyklu). Jak zaznaczają eksperci IQWiG, choć można założyć, że rzadsze dawkowanie mogło być lepiej tolerowane przez pacjentów, nie zachowano zgodności z zasadą: najpierw podanie zgodnie z dopuszczeniem, potem ewentualna modyfikacja dawki/częstości; brak także danych nt. kryteriów doboru schematów. Ani niemieckie wytyczne S3, ani wytyczne NCCN nie zawierają zaleceń odnośnie zmodyfikowanych schematów dawek dla winorelbiny i gemcytabiny. Tym samym nie można uznać, że zastosowane w badaniu podejścia odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną, a większość pacjentów w ramieniu kontrolnym nie była leczona zgodnie z dopuszczeniem. Systematyczne odstępstwa wpływają na wszystkie istotne punkty końcowe (przeżycie, chorobowość, jakość życia, działania niepożądane), a wpływu tych odstępstw nie można ocenić, dlatego dane nie zostały uwzględnione w ocenie korzyści zdrowotnej. Jednocześnie powoduje to, że w opinii ekspertów IQWiG dla pierwszej z podgrup chorych brak jest odpowiednich badań klinicznych umożliwiających porównawczą analizę dowodów naukowych, w związku z czym stwierdzono brak dodatkowej korzyści klinicznej (IQWiG 2025). Ostateczną decyzję podejmuje G-BA, które w ramach dalszego rozpatrywania wniosków oceniło, że istnieje wskazanie na niewielką dodatkową korzyść (z niem. *hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*) w drugiej z podgrup (G-BA 2025).

Szkocka agencja SMC wydała negatywną rekomendację refundacyjną dla stosowania atezolizumabu w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest nieodpowiednia z uwagi na nieprzedłożenie przez Wnioskodawcę dokumentacji do wniosku (SMC 2025).

Brytyjska agencja NICE zaplanowała, na wniosek NHS, ocenę skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej atezolizumabu w ramach jego dopuszczenia do obrotu w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, dla których chemioterapia oparta na

po pochodnych platyny jest nieodpowiednia. Wnioskodawca poinformował jednak przedstawicieli NICE, że nie dostarczy wniosku na potrzeby tej oceny, w związku z czym proces oceny zawieszono (*NICE 2024*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (ze względu na wiek, stan sprawności i/lub istotne klinicznie choroby współistniejące), którzy będą otrzymywać atezolizumab w monoterapii w ramach I linii leczenia zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP, po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

Zgodnie z wytycznymi ESMO grupie tej, jeśli pacjent jest w wieku ≥ 75 lat lub pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii dwulekowej standardem opieki jest wnioskowana interwencja lub monoterapia cytostatykami: gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetreksedem (jednak tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego). W wytycznych włoskiego AIOT zaznaczono, że u pacjentów osłabionych lub przy wątpliwej tolerancji leczenia lub starszych z PS 2 monoterapia ICI jest rozsądnym i skutecznym wyborem. Również wytyczne PTOK i ASCO wskazują, że w wybranych sytuacjach klinicznych (np. w sytuacji braku możliwości zastosowania CTH dwulekowej zalecanym postępowaniem jest CTH jednolekowa). Wytyczne PTOK wskazują jednoznacznie, że w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania schematów dwulekowych z użyciem pochodnych platyny można rozważyć CHT jednolekową (np. winorelbina dożylnie lub doustnie) (PTOK 2022). Wskazane chemioterapeutyki są refundowane w warunkach polskich w katalogu chemioterapii. Z uwagi na powyższe jako właściwy komparator dla atezolizumabu w monoterapii należy wskazać **standardową chemioterapię jednolekową**.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Rak płuca to nowotwór charakteryzujący się postępującym przebiegiem, który nie tylko skraca czas przeżycia pacjentów, ale także obniża jego jakość. Dlatego w badaniach klinicznych kluczowym punktem końcowym jest całkowite przeżycie (OS, z ang. *Overall Survival*) (EMA 2024). Jednak pełna ocena tego parametru nie zawsze jest możliwa, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach choroby, gdzie długie przeżycie pacjentów wymagałoby wieloletniej obserwacji.

Zgodnie z wytycznymi EMA, oprócz OS, w ocenie skuteczności nowych terapii onkologicznych akceptowalne są również inne punkty końcowe, takie jak odsetek wyleczeń (*cure rate*), przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*) (EMA 2024). Ze względu na częstsze występowanie zdarzeń w krótszym czasie obserwacji, ocena tych parametrów jest możliwa szybciej niż OS i nie jest zakłócana wpływem kolejnych linii leczenia (FDA 2018). Ograniczeniem zastosowania PFS jako punktu końcowego w ocenie terapii immunologicznych jest zjawisko pseudoprogresji, czyli pozornego powiększenia guza widocznego w badaniach obrazowych, które wynika z działania leczenia, a nie rzeczywistego postępu choroby (Duchnowska 2017). W takiej sytuacji PFS nie jest wystarczająco czułym wskaźnikiem w ocenie korzyści zdrowotnej, ponieważ w takich przypadkach diagnozowana jest progresja choroby. Dokładna częstość występowania tego zjawiska nie jest dobrze udokumentowana (Chiou 2015), jednak istnieją doniesienia o jego występowaniu u pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (Buchbinder 2016, Chiou 2015, Park 2020), do których zalicza się atezolizumab. Należy ponadto pamiętać, że kolejnym ograniczeniem oceny PFS, wynikającym ze złożoności odpowiedzi immunologicznej, jest możliwość wystąpienia długotrwałych efektów terapeutycznych, które pojawiają się po początkowym etapie progresji lub stabilizacji choroby. Badania kliniczne wskazują, że kontynuacja terapii mimo wczesnych oznak progresji w obrazowaniu może prowadzić do wydłużenia mediany całkowitego przeżycia (OS). Inhibitory PD-1 i PD-L1, analizowane w badaniach RCT (Rittmeyer 2017, Brahmer 2015, Herbst 2015, Maziars 2016, Borghaei 2015), wykazują długotrwałe odpowiedzi na leczenie, jednak mediana PFS nie odzwierciedla tej korzyści.

W krótkoterminowej ocenie skuteczności leczenia stosuje się obiektywną odpowiedź kliniczną (ORR, z ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *duration of*

response). Ocena odpowiedzi guza odbywa się według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*).

Dodatkowymi istotnymi punktami końcowymi, wymaganymi zarówno w procesie rejestracyjnym (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), są jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) oraz bezpieczeństwo terapii. W analizie bezpieczeństwa należy uwzględnić ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych wraz z oceną ich nasilenia. Zaleca się również dodatkową weryfikację bezpieczeństwa na podstawie danych z Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	• zaawansowany/przerzutowy NDRP w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	• Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• EC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq®) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 27. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek powyżej 18 roku życia - ECOG 0-2 - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca - wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane) - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego	- populacja inna niż określona - obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego - obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub wątrobie Dopuszczano także badania prowadzone w szerszej populacji w odniesieniu do kryteriów szczegółowych (jak ECOG lub wykluczenie specyficznych lokalizacji przerzutów) poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych - obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	atezolizumab w monoterapii stosowany w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL (ATEZO)	- leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych - dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	standardowa chemioterapia jednolekowa (CHT)	inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Tecentriq® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Tecentriq® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Tecentriq® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Tecentriq®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia I linii NDRP u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania

świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 28. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTOK 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Jakość dowodów naukowych: - 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 doboru losowego) - III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych - IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów 2. Kategorie rekomendacji: - A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej - B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej - C — Wskazania określane indywidualnie
European Society of Medical Oncology, 2023/2025 (ESMO 2023, ESMO 2025)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Poziom dowodów naukowych: - I — Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności - II — Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością Kategorie rekomendacji: - A — Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja - B — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>National Comprehensive Cancer Network, 2025 (NCCN 3.2025)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Siła i jakość zaleceń: 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji Jakość dowodów: - Wysoka- pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; - Umiarkowana- umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; - Niska- ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; - Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. Siła rekomendacji: - Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądanе efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2024 (ASCO 2024)</i>	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

10.2 Opis komparatora – gemcytabina

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 25.11.2024 r. (*ChPL Gemcitabinum Accord 2024*), wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 1020.0.

Tabela 29. Opis komparatora – gemcytabina.

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	20148
	Daty
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 17.05.2012 r. / 07.09.2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25.11.2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny
	Kod ATC
Dostępne preparaty	L01BC05
	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych</u>
	Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.
<u>Działanie przeciwnowotworowe w badaniach przedklinicznych</u>	

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). W ten sam sposób niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny. Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji śródtkankowego przedziału wynosiła 12,4 l/m² pc. u kobiet i 17,5 l/m² pc. u mężczyzn (zmienność osobnicza 91,9%). Objętość dystrybucji przedziału obwodowego wynosiła 47,4 l/m² pc. Objętość przedziału obwodowego nie była zależna od płci. Wiązanie z białkami osocza uważa się za nieistotne. Okres półtrwania: wynosił od 42 do 94 minut w zależności od wieku i płci. Po podaniu zgodnie z zalecanym schematem, gemcytabina powinna być wydalona z organizmu w ciągu od 5 do 11 godzin od rozpoczęcia infuzji. Gemcytabina nie kumuluje się w organizmie, jeżeli jest podawana raz w tygodniu.

Biotransformacja

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m²

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydane jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydane, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

Ten metabolit można wykryć w krążących we krwi komórkach polimorfonuklearnych. Poniższe informacje odnoszą się do tych komórek. Stężenie wewnątrz komórki jest proporcjonalne do dawki gemcytabiny: dawki od 35 do 350 mg/m² pc./30 min. dają stężenia w stanie stacjonarnym od 0,4 do 5 µg/ml. Stężenia trifosforanu nie zwiększają się, gdy stężenie gemcytabiny w osoczu jest większe niż 5 µg/ml, co wskazuje, że wewnątrzkomórkowe zasoby metabolitu są wtedy wysyczone. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi od 0,7 do 12 godzin.

Kinetyka dFdU

Maksymalne stężenie w osoczu (w 3 do 15 minut po zakończeniu wlewu 1000 mg/m² pc./30 min.): 28 do 52 µg/ml. Po podawaniu produktu raz na tydzień najmniejsze stężenie wynosi 0,07 do 1,12 µg/ml bez objawów kumulacji dFdU w organizmie. Zmiany stężeń w osoczu odpowiadające trójfazowej krzywej eliminacji: średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 65 godzin (w zakresie 33 do 84 godzin). Przekształcenie gemcytabiny w dFdU: 91%-98% Średnia objętość dystrybucji przedziału środkowego wynosi 18 l/m² pc. (w zakresie 11 do 22 l/m² pc.) Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (VSS) – 150 l/m² pc. (w zakresie 96 do 228 l/m² pc.) Przenikanie do tkanek: w dużym stopniu Średni klirens wynosi 2,5 l/h/m² pc. (w zakresie 1 do 4 l/h/m² pc.). Wydalanie w moczu: całkowite.

Wskazanie

- Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
- **Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.**
- Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.
- Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

Zalecane dawkowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca - Monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4 ChPL). W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Na podstawie decyzji lekarza leczenie można odroczyć do czasu ustąpienia toksyczności. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ($\times 10^6 / l$), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ($\times 10^6 / l$). Podczas cyklu Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z tabelami zawartymi w ChPL.

Modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej w kolejnych cyklach leczenia, dla wszystkich wskazań

W przypadku wystąpienia następujących objawów toksyczności hematologicznej dawkę gemcytabiny należy zmniejszyć tak, aby wynosiła 75% dawki początkowej podanej w pierwszym cyklu:

- bezwzględna liczba granulocytów $< 500 \times 10^6 / l$ dłużej niż 5 dni
- bezwzględna liczba granulocytów $< 100 \times 10^6 / l$ dłużej niż 3 dni
- gorączka neutropeniczna
- liczba płytek krwi $< 25\,000 \times 10^6 / l$
- opóźnienie cyklu dłużej niż o 1 tydzień, z powodu toksyczności.

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego, patrz punkt 6.6 ChPL.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

Przeciwwskazania

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).

Koncentrat gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymaga odpowiedniego rozcieńczenia przed użyciem. Stężenie gemcytabiny w koncentracie różni się od pozostałych produktów zawierających gemcytabinę (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania). Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny. W związku z leczeniem gemcytabiną zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) i ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Pacjentów należy informować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle kontrolować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeżeli pojawiają się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić gemcytabinę.

Toksyczność hematologiczna

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gemcytabina może powodować hamowanie czynności szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL). Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko. Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność. Tak jak w przypadku innych terapii cytotoksycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia skumulowanego działania hamującego czynność szpiku kostnego, jeśli leczenie gemcytabiną jest stosowane z inną chemioterapią.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym, bądź równym 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności (szczegółowe informacje i zalecenia dotyczące stosowania patrz punkt 4.5 ChPL).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciw żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną (patrz punkt 4.5 ChPL).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) naczyń krwionośnych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Zespół przeziakania włóśniczek (CLS)

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi odnotowano przypadki zespołu przeziakania włóśniczek (patrz punkt 4.8 ChPL). Stan ten jest uleczalny, jeśli diagnoza zostanie postawiona we wczesnym stadium oraz podjęte zostanie odpowiednie leczenie, zgłaszano jednak przypadki śmiertelne. Choroba prowadzi do nadmiernej przepuszczalności naczyń włosowatych, co skutkuje przeciekami płynów i białek z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni śródmiąższowej. Objawy kliniczne obejmują obrzęk uogólniony, przyrost masy ciała, hipoalbuminemię, niedociśnienie, ostrą niewydolność nerek i obrzęk płuc. Jeśli zespół przeziakania włóśniczek rozwinie się w trakcie terapii należy przerwać podawanie gemcytabiny oraz zastosować leczenie podtrzymujące. Zespół przeziakania włóśniczek może rozwinąć się w trakcie kolejnych cykli leczenia. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa naukowego jego wystąpienie związane jest z zespołem ostrego wyczerpania oddechowego u dorosłych.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) z możliwymi ciężkimi konsekwencjami u pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi przeciwnowotworowymi. U większości pacjentów otrzymujących gemcytabinę, u których wystąpił zespół PRES, zgłaszano wystąpienie ostrego nadciśnienia i napadów padaczkowych, ale mogły również występować inne objawy, takie jak ból głowy, senność, splątanie i ślepoty. Diagnozę najlepiej potwierdza się metodą rezonansu magnetycznego (MRI). PRES jest zazwyczaj odwracalny przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawowego. Jeżeli w trakcie leczenia rozwinie się zespół PRES, należy trwale przerwać stosowanie gemcytabiny i wdrożyć leczenie wspomagające, w tym kontrolę ciśnienia krwi i leczenie przeciwdrgawkowe.

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznanym etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny. Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Zespół hemolityczno-mocznicowy U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) objawy kliniczne zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS) (patrz punkt 4.8 ChPL). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu i mogą być konieczne dializy.

Wpływ na płodność

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – gemcytabina

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała hipospermatogenezę u samców myszy (patrz punkt 5.3 ChPL). Dlatego mężczyźni nie powinni starać się o dziecko podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 3. miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę bezpłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę w kwestii zamrożenia nasienia (patrz punkt 4.6 ChPL).

Sód

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 206 mg (9,0 mmol) sodu w maksymalnej dziennej dawce (2250 mg). Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Etanol

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Może to być szkodliwe u pacjentów cierpiących na alkoholizm i należy również wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką. Należy wziąć pod uwagę możliwe skutki dla ośrodkowego układu nerwowego i inne.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające gemcytabinę są finansowane ze środków publicznych (MZ 19/03/2025). Szczegółowa sposób finansowania przedstawiono w rozdziale 2.9.2 i załączniku 10.4.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

10.3 Opis komparatora – winorelbina

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Vinorelbine Accord z dnia 28.03.2025 r. (*ChPL Vinorelbine Accord 2025*), wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 1042.1.

Tabela 30. Opis komparatora – winorelbina.

Charakterystyka produktu leczniczego – winorelbina	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	23739
	Daty
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 15.02.2017 r. / 11.05.2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28.03.2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy <i>Vinca</i> i analogi.	
Kod ATC	
L01C A04	
Dostępne preparaty	
Vinorelbine Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
Właściwości farmakodynamiczne	
Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w	

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – winorelbina

interfazie lub następnej mitozie. Bezpieczeństwo i skuteczność winorelbiny u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze w pełni ustalone. Dane kliniczne z badań fazy II z użyciem winorelbiny podawanej dożylnie 33 i 46 pacjentom pediatrycznym z nawracającymi guzami litymi, włączając mięsaka prążkowanego komórkowego (rhabdomyosarcoma), inne mięsaki tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, tłuszczakomięsaka, mięsaka maziówkowego, włókniakomięsaka, raka ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsaka i neuroblastoma, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² w D1 i D8 co 3 tygodnie, lub raz w tygodniu przez 6 tygodni, co 8 tygodni, nie wykazały znaczącego działania klinicznego. Profil toksyczności były zbliżony do profilu zgłaszanego u dorosłych pacjentów (patrz rozdział 4.2 ChPL).

Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych winorelbiny we krwi.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża, średnio 21,2 l•kg⁻¹ (zakres: 7,5-39,7 l•kg⁻¹), co wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach. Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (13,5%), natomiast wiązanie z komórkami krwi jest silne. 78% całkowitej winorelbiny związanej z komórkami krwi była związana z płytkami krwi a 4,8 % z limfocytami. Winorelbina jest w znacznym stopniu wychwytywana w płucach; na podstawie biopsji chirurgicznej płuc stwierdzono stężenie do 300 razy większe, niż w surowicy. Nie wykryto winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny są wytwarzane przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450, z wyjątkiem 4-O-diacetylowinorelbiny, wytwarzanej prawdopodobnie przez karboksylesterazy. 4- O-diacetylowinorelbina jest jedynym czynnym metabolitem i głównym metabolitem obserwowanym we krwi. Nie stwierdzono koniugatów siarczanowych lub glukuronidowych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania winorelbiny w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 40 godzin. Eliminacja z krwi jest znaczna i zbliżona do przepływu krwi przez wątrobę, wynosząc średnio 0,72 l•h⁻¹ •kg⁻¹ (zakres: 0,32-1,26 l•h⁻¹ •kg⁻¹). Klirens nerkowy jest niewielki (< 20% dawki podanej dożylnie) i dotyczy głównie związku macierzystego. Wydalanie przez drogi żółciowe stanowi główną drogę eliminacji metabolitów i niezmienionej winorelbiny, stanowiącej główny wykrywany związek.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie oceniano wpływu niewydolności nerek na dostępność winorelbiny. Jednakże, ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma konieczności zmniejszenia dawki w przypadku niewydolności nerek. Pierwsze badanie dotyczyło wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetkę winorelbiny u pacjentów z rakiem piersi w przebiegu do wątroby. Badanie pokazało zmiany średniego klirensu winorelbiny tylko w przypadku, kiedy zajęte było powyżej 75% wątroby. Przeprowadzono badanie fazy I farmakokinetki z dostosowaniem dawki u pacjentów nowotworami i niewydolnością wątroby: u 6 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością (bilirubina ≤ 2 x GGN i aminotransferazy ≤ 5 x GGN) leczonych dawkami do 25 mg/m² i u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością (bilirubina > 2x GGN i (lub) aminotransferazy > 5 x GGN) leczonych dawkami do 20 mg/m² pc. Średni całkowity klirens w tych dwóch grupach pacjentów był podobny do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Oznacza to, że farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Niemniej jednak, jako środek ostrożności zaleca się podawanie zmniejszonej dawki 20 mg/ m² i ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – winorelbina

Wskazanie

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie produktu Vinorelbine Accord u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc pokazało, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Mając jednak na uwadze osłabienie pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność zwiększając dawkę produktu Vinorelbine Accord (patrz punkt 4.2 ChPL).

Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:

- w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antrycyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane,
- niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).

Dawkowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuc Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25–30 mg/m² pc., raz na tydzień. W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25–30 mg/m² pc.) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

W trakcie stosowania winorelbiny w praktyce klinicznej nie stwierdzono żadnych istotnych różnic wśród pacjentów w podeszłym wieku, jeżeli chodzi o odsetek odpowiedzi, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u części tych pacjentów. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2 ChPL).

Modyfikacja dawki

Metabolizm i klirens winorelbiny mają miejsce głównie w wątrobie: jedynie 18,5% zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Nie ma prospektywnych badań dotyczących wpływu zmian metabolizmu substancji czynnej na jej efekty farmakodynamiczne, w celu ustalenia wytycznych dotyczących zmniejszenia dawek winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie ulega zmianie. Mimo to u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m² pc. i dokładnego kontrolowania parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dlatego podanie winorelbiny nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania dożylnego z zastosowaniem aparatury do infuzji, po odpowiednim rozcieńczeniu. Podanie dooponowe jest przeciwwskazane. Informacje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem oraz warunki przechowywania, patrz punkt 6.6 ChPL. Winorelbina może być podawana w powolnym bolusie (6–10 minut) po rozcieńczeniu w 20–50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w postaci krótkiego wlewu (20–30 minut) po rozcieńczeniu

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – winorelbina

Przeciwwskazania

w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%). Po podaniu, żyła musi zawsze zostać przepłukana 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

- Podanie dooponowe jest przeciwwskazane
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni.
- Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.4 i 4.6 ChPL)
- W połączeniu ze szczepionką przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5 ChPL).

Ostrzeżenia

Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Winorelbina należy podawać wyłącznie dożylnie. Ponieważ hamowanie układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z podawaniem produktu Vinorelbine Accord, podczas leczenia niezbędne jest ścisłe monitorowanie parametrów hematologicznych (oznaczanie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi, neutrofilów i leukocytów, w pierwszym dniu każdego nowego podania).

Głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest neutropenia. Działanie to nie kumuluje się, a najniższa wartość (nadir) jest osiągana pomiędzy 7 a 14 dniem leczenia i ustępuje szybko w ciągu 5-7 dni. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000/mm³, leczenie należy wstrzymać do czasu uzyskania prawidłowych wartości.

Jeśli u pacjenta występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania tego produktu leczniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w tej grupie pacjentów podano w punkcie 4.2 ChPL.

Ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki produktu Vinorelbine Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Nie należy stosować produktu leczniczego Vinorelbine Accord w połączeniu z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.

Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie tego produktu leczniczego w przypadku stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze. Jednoczesne stosowanie z innymi żywymi, atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5 – Interakcje swoiste dla winorelbiny). Jednoczesne stosowanie fenytoiny (i wszystkich innych leków cytotoksycznych) oraz itrakonazolu (i wszystkich innych alkaloidów barwinka) nie jest zalecane.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – winorelbina

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Należy bezwzględnie unikać kontaktu z oczami: istnieje ryzyko silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeżeli produkt leczniczy jest rozpylany pod ciśnieniem. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek kontaktu, należy natychmiast przepłukać oko przy użyciu 0,9% roztworu (9 mg/ml) chlorku sodu oraz skontaktować się z okulistą.
	W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli w szczególności w przypadku jednoczesnego stosowania mitomycyny należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze. Pacjentów leczonych ambulatoryjnie należy poinformować, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia duszności. W populacji japońskiej ze zwiększoną częstością występują przypadki śródmiąższowej choroby płuc. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym zwrócić na to szczególną uwagę.
	Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające winorelbinę są finansowane ze środków publicznych (MZ 19/03/2025). Szczegółowa sposób finansowania przedstawiono w rozdziale 2.9.2 i załączniku 10.4.

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Afatynibum	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991083397	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	4207,14	B.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991083434	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	6310,71	B.6.	bezpłatny	0
Afatinibum	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991083465	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	5512,50	5953,50	6310,71	6310,71	B.6.	bezpłatny	0
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	1190.0, Alectinib	20713,00	22370,04	23712,24	23712,24	B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg	1 fiol.a 15 ml	07613326061872	1183.0, Atezolizumab	16336,32	17643,23	18701,82	18701,82	B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	1183.0, Atezolizumab	11435,42	12350,25	13091,27	13091,27	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 180 mg	28 szt.	070383191119956	1209.0, Brygatynib	16266,00	17567,28	18621,32	18621,30	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	070383191119970	1209.0, Brygatynib	2711,00	2927,88	3103,55	3103,55	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	070383191119963	1209.0, Brygatynib	8133,00	8783,64	9310,66	9310,65	B.6.	bezpłatny	0
Brigatinibum	Alunbrig, tabl. powł., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	070383191119987	1209.0, Brygatynib	16266,00	17567,28	18621,32	16293,64	B.6.	bezpłatny	0
Cemiplimabum	Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	1 fiol.	05909991408329	1231.0, Cemiplimab	14200,00	15336,00	16256,16	16256,16	<1>B.6.; <2>B.88.; <3>B.125.; <4>B.159.	bezpłatny	0
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	1151.0, Kryzotynib	12907,80	13940,42	14776,85	14776,85	B.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	1151.0, Kryzotynib	16134,75	17425,53	18471,07	18471,06	B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	1218.0, Durwalumab	9100,00	9828,00	10417,68	10417,67	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roz- tworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	1218.0, Durwalumab	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	B.6.	bezpłatny	0
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	07613326024891	1270.0, Entrektynib	3960,00	4276,80	4533,41	4533,41	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0
Entrectinibum	Rozlytrek, kaps. twarde, 200 mg	90 szt.	07613326024624	1270.0, Entrektynib	23760,00	25660,80	27200,45	27200,45	<1>B.6.; <2>B.144.	bezpłatny	0
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roz- tworu do infuzji (ja- łowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	11983,11	12941,76	13718,27	13718,27	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roz- tworu do infuzji (ja- łowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	1124.0, Ipilimumab	47932,43	51767,02	53927,02	53927,02	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59.	bezpłatny	0
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05415062343531	1225.0, Lorlatynib	18525,67	20007,72	21208,19	21208,19	B.6.	bezpłatny	0
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powł., 25 mg	90 szt.	05415062348147	1225.0, Lorlatynib	13894,25	15005,79	15906,14	15906,14	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. mięk- kie, 100 mg	120 szt.	05909991203894	1178.0, Nintedanib - 2	9021,41	9743,12	10327,71	10327,71	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kaps. mięk- kie, 150 mg	60 szt.	05909991203900	1178.0, Nintedanib - 2	8600,00	9288,00	9845,28	7745,78	B.6.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.;	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml								<4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.		
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05000456012058	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	13165,20	B.6.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05000456012065	1169.0, Ozymertynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40	B.6.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM.; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.148.; <9>B.159.	bezpłatny	0
Sotorasibum	Lumykras, tabl. powł., 120 mg	240 szt.	08715131024895	1282.0, Sotorasib	49368,00	53317,44	55477,44	55477,44	B.6.	bezpłatny	0
Tremelimumabum	Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 1,25 ml	05000456037105	1324.0, Tremelimumab	7500,00	8100,00	8586,00	8586,00	B.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenia MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml										
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 200 mg										
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 2 mg/ml										
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml										
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml										
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4117,56	4446,96	4713,78	4713,78	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2478,35	2676,62	2837,21	2514,16	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3294,24	3557,78	3771,24	3771,24	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	40,00	43,20	45,79	29,72	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	30,00	32,40	34,34	14,86	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	519,22	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	1038,45	1121,53	1188,82	1188,82	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octreotidum	zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	1557,67	1682,28	1783,22	1783,22	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	059099990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	059099990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	059099990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	059099990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	059099991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	059099991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	059099990984756	1038.1, Topotecanum inj.	65,00	70,20	74,41	74,41	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	059099990984770	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,64	C.57.2.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvo-gen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvo-gen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvo-gen/Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do MZ 19/03/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);	1. Dawkowanie leków w programie Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1; 10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu); 13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu lub w przypadku leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem); 14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej. Badania obrazowe z punktów nr 12 i 13 – powinny być wykonane przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia chirurgicznego. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 <i>EGFR</i> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu; 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji		7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1; 8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 9) EKG; 10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu. W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku lorlatynibu- niezależnie od linii leczenia- lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące. W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu. W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21.		W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią: – pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem lub durwalumabem co 3 miesiące. W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni. Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych. W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
potwierdzona z wykorzystaniem zvalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku; 4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 8) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego atezolizumabem lub ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibu 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM; 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem; 4) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią; 5) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		W przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM: a) IIA i IIB oraz IIIA, b) pT3pN2; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny		(PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
certyfi­kat programu kontroli jakości dla danego te­stu; 6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przy­padku raków innych niż płaskonabłonkowy, po­twierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym ak­tualny certyfi­kat programu kontroli jakości dla da­nego testu; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwia­jąca leczenie zgodnie z ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwia­jąca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowa­nych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunolo­gicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedo­czynności tarczycy w trakcie suplementacji hormo­nalnej, łuszczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ate­zolizumabu określonych w ChPL;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie; 16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia); 17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią		
1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) stopień zaawansowania klinicznego: II- IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji); 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej; 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej: – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora <i>ALK</i> drugiej generacji), – entrektynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
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 durwolumab 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 pemetreksedem 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 $< 50\%$ –		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 pemetreksedem 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 pemetreksedem i pochodną platyny; 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu albo durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią; c) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny; 3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 7) wiek powyżej 18 roku życia;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
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)		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemoimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> ; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego); 9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL; 13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
 - a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,
 - b) raka wielkokomórkowego;
- 2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL; 12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
1.12. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy 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. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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) 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.14. Chorych na międzybłoniaka płucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu 1) rozpoznanie międzybłoniaka płucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego; 2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) sprawność w stopniu 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 wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy 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 niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym 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		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.

2. Określenie czasu leczenia w programie

2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.

- 1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwsze lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 3) stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące. 4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym; 5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy), a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); 7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET). 2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację; 3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego i niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie; 6) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); 7) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET); 8) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobno-komórkowym raku płuca dopuszcza się		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);		
2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem)		
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.		
1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 2) stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (pkt. 1.8) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.13) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; 3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) w leczeniu konsolidującym: – przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia – co 3 miesiące,		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca: – przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); c) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca: – w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia, – w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; 4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, 5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).		

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu oraz chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem; 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym; 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego; 4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji. 11) upływanie 24 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem substancji czynnej atezolizumab którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) niezależnie od wartości ekspresji PD-L1: 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;	1. Dawkowanie leków w programie Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1; 10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; 7) nieobecność przerzutów w wątrobie; 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu i w przypadku chorych w pierwszej linii z wykorzystaniem substancji czynnej atezolizumab, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny); 14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej. Badania obrazowe z punktów nr 12 i 13 – powinny być wykonane przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia chirurgicznego.
2. Określenie czasu leczenia w programie		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia
2.1. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu		1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1; 8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 9) EKG; 10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu. W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1 oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu. 9) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 10) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację; 11) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 12) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); 13) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy		odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku lorlatinibu- niezależnie od linii leczenia- lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące. W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu. W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni). W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny: – pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące. W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego i niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie; 14) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); 15) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET); 16) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);		8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące. W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni. Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych. W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.
3. Kryteria wyłączenia z programu 12) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych		3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego atezolizumabem lub ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysoko-dawkowa lub chirurgia), b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysoko-dawkowa lub chirurgia), c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu; 13) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym; 14) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego; 15) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;		miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: d) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, e) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), f) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
16) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 17) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 18) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; 19) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 20) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego); 21) upłynięcie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji.		papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2024</i>).....	19
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2024</i>).	20
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>PTOK 2022</i>).	21
Tabela 4. Objawy podmiotowe raka płuca (<i>Jassem 2024</i>).	23
Tabela 5. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2024</i>).	26
Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2024</i>).	32
Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>Jassem 2024</i>).....	33
Tabela 8. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2022</i> (<i>Bray 2024</i>).	36
Tabela 9. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>GLOBOCAN 2022</i>).	36
Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych oskrzeli i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 2012-2022 (<i>KRN 2025</i>).	37
Tabela 11. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2022 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2025</i>).	38
Tabela 12. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ JGP 2025</i>).	40
Tabela 13. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 (<i>NFZ JGP 2025</i>).....	41
Tabela 14. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 w podziale na grupy wiekowe (<i>NFZ JGP 2025</i>).	42
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (<i>ZUS 2025</i>).	43
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (<i>ZUS 2025</i>).....	43
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rakiem płuca (<i>ZUS 2025</i>).	44
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (<i>ZUS 2025</i>).	46
Tabela 19. Terapie rekomendowane w 1L leczenia chorych na NDRP, u których nie stwierdza się mutacji kierujących.	56
Tabela 20. Podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na NDRP w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „ <i>Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)</i> ” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).	68
Tabela 21. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.	79

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Tecentriq® (atezolizumab).....	85
Tabela 23. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	102
Tabela 24. Rekomendacje AOTMiT dotyczące atezolizumabu w leczeniu NDRP.....	104
Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Tecentriq® w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.	109
Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	114
Tabela 27. Kryteria PICOS.....	116
Tabela 28. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	121
Tabela 29. Opis komparatora – gemcytabina.	123
Tabela 30. Opis komparatora – winorelbina.	130
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do Obwieszczenia MZ 19/03/2025).	134
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenia MZ 19/03/2025).	138
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6. do MZ 19/03/2025).	152
Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.....	187

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (PTOK 2022).....	25
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (PTOK 2022).	28
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (PTOK 2022).	29
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (PTOK 2022).	30
Wykres 5. Liczba pacjentów i kwoty refundacji w ramach programu lekowego B.6. (dedykowanego rakom płuca) w latach 2017-2023 (NFZ JGP 2025).....	41
Wykres 6. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (PTOK 2022).....	47

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AIOT 2022** Gridelli C, Peters S, Mok T, Forde PM, Reck M, Attili I, de Marinis F. First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100355. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100355.
- AIOT 2023** Gridelli C, Peters S, Velcheti V, Attili I, de Marinis F. Immunotherapy in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an International Experts Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). *ESMO Open*. 2023 Apr;8(2):101192. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101192.
- AIOT 2024** Gridelli C, Peters S, Mok T, Garassino M, Paz-Ares L, Attili I, de Marinis F. Face to face among different chemo-immunotherapy combinations in the first line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of an international expert panel meeting by the italian association of thoracic oncology (AIOT). *Lung Cancer*. 2024 Jan;187:107441. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107441
- AOTMiT Gavreto 2022** Opracowanie analityczne – Gavreto (pralsetynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Gavreto_10_2022_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVOY®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- AOTMiT OT.423.1.61.2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.61.2024 Data ukończenia: 23.01.2025 r.
- ASCO 2024** Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, Masters G, Schenk EL, Schneider BJ, Sequist L, Singh N, Bazhenova L, Blanchard E, Freeman-Daily J, Furuya N, Halmos B, Azar IH, Kuruvilla S, Mullane M, Naidoo J, Reuss JE, Spigel DR, Owen DH, Patel JD. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living

- Guideline, Version 2023.3. J Clin Oncol. 2024 Apr 10;42(11):e23-e43. doi: 10.1200/JCO.23.02746.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna.
- Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf.
- Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Bailey 2023** Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, Varol N. Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. BMC Cancer. 2023 Jun 30;23(1):603. doi: 10.1186/s12885-023-11074-z.
- BASiW 2025** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapa Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Analizy – ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Problemy zdrowotne pacjentów. Dostępne online pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/>
- Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- BIA Tecentriq 2021** Aestimo s.c. TECENTRIQ® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.0. Kraków, 2021.
- Borghaei 2015** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorrance C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Brahmer 2015** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

- Buchbinder 2016** Buchbinder EI, Hodi FS. Melanoma in 2015: Immune-checkpoint blockade - durable cancer control. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):77-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.237.
- Burns 2023** Burns EA, Chen WH, Mathur S, Kieser RB, Zhang J, Bernicker EH. Treatment at Twilight: An Analysis of Therapy Patterns and Outcomes in Adults 80 Years and Older With Advanced or Metastatic NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Sep 9;4(10):100570. doi: 10.1016/j.jto-ccr.2023.100570.
- Camerini 2022** Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A, Scotti V, Facchinetti F, Ciccone LP, Perna M, Sartori G, Puccetti C, Ricci A, Santo A, Tiseo M, Amoroso D. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 9;14(24):6074. doi: 10.3390/cancers14246074.
- Chen 2024** Chen Q, Ying S, Qin J, Zhang L. Optimization of treatment strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2024 Jul 16;14:1384906. doi: 10.3389/fonc.2024.1384906.
- Chiou 2015** Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3541-3. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- ChPL Gemcitabine Accord 202** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 25.11.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- ChPL Tecentriq® 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq® z dnia 28.03.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00010644/202405. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- ChPL Vinorelbine Accord 2025** Vinorelbine Accord z dnia 28.03.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Duchnowska 2017** Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 57–60. DOI: 10.5603/OCP.2017.0009
- El-Turk 2021** El-Turk N, Chou MSH, Ting NCH, Girgis A, Vinod SK, Bray V, Dobler CC. Treatment burden experienced by patients with lung cancer. *PLoS One*. 2021 Jan 22;16(1):e0245492. doi: 10.1371/journal.pone.0245492.
- EMA 2016** EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. First published: 15/02/2016. Last updated: 15/02/2016. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- EMA 2024** EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. First published: 23/01/2024. Dostępne online pod

adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

**EPAR Tecentriq®
2024**

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Tecentriq. International non-proprietary name: Atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/008225 July 2024. EMA/CHMP/111305/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

ESMO 2023

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2023 Jan 3:S0923-7534(22)04785-8. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.

Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

ESMO 2025

Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E, Castelo-Branco L, Martins Branco D, Sessa C, Pentheroudakis G, Reck M on behalf of the Clinical Practice Guideline author group. ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline, v1.2 January 2025.

Dostępne online pod adresem:

<https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

FDA 2018

FDA. GUIDANCE DOCUMENT. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/media/71195/download>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

**García-Pardo
2023**

García-Pardo M, Mezquita L. IPSOS trial: A "game changer" redefining first-line immunotherapy in platinum-ineligible NSCLC. Med. 2023 Nov 10;4(11):745-748. doi: 10.1016/j.medj.2023.10.002.

G-BA 2025

G-BA. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Die geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII zu diesem Wirkstoff wird in Kürze hier zur Verfügung gestellt. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie). Beschlussdatum: 20.03.2025. Inkrafttreten: 20.03.2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1137/#beschluesse>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

Gerber 2006

Gerber DE, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Baseline tumour measurements predict survival in advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2013;109(6):1476-1481. doi:10.1038/bjc.2013.472

- GLOBOCAN 2022** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu International Agency for Research on Cancer – Cancer Today – GLOBOCAN 2022. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Gounant 2020** Gounant V, Lavolé A, Quoix E. Ongoing challenges of using immunotherapy in special populations: Poor performance status patients, elderly patients, and people living with HIV. *Lung Cancer*. 2020 Jul;145:71-75. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.04.025.
- Herbst 2015** Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet*, December 19, 2015.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- IQVIA 2024** IQVIA Commercial Consulting. Bariery w dostępie do leczenia innowacyjnego w wybranych chorobach nowotworowych. Raport systemowy. 8 listopada 2024 r. Data publikacji: 24. lutego 2025 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.iqvia.com/pl-pl/locations/poland/library/publications/bariery-w-dostepie-do-leczenia-innowacyjnego-w-wybranych-chorobach-nowotworowych>. Data ostatniego dostępu: 16.04.2025 r.
- IQWiG 2025** IQWiG. [A24-97] Atezolizumab (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 20.03.2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-97.html>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Jassem 2024** Jassem J. II.G.1. Rak płuca W: Interna Szczeklika 2024 - dostęp online
- KE 26/08/2024** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 26.8.2024 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2017)6512(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Tecentriq - atezolizumab”. Bruksela, dnia 26.8.2024 C(2024)6123 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240826163800/dec_163800_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Kowalski 2024** Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, et al. The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). *IJMS*. 2024;25(21):11354. doi:10.3390/ijms252111354
- Kristensen 2022** Kristensen A, Grønberg BH, Fløtten Ø, Kaasa S, Solheim TS. Trajectory of health-related quality of life during the last year of life in patients with advanced non-small-cell lung

	cancer. Support Care Cancer. 2022 Nov;30(11):9351-9358. doi: 10.1007/s00520-022-07359-x.
KRN 2025	Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/pl/raporty Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
Leskelä 2023	Leskelä RL, Korhonen S, Haavisto I, Nuutinen M, Peltonen E, Herse F, Käkälä S, Autere AM, Nölvi K, Tiainen S, Silvoniemi M, Junnila EL, Ahvonen J, Knuuttila A, Koivunen J. Trends in cost of treatment of lung cancer patients in 2014-2019 in Finland - a descriptive register study. Acta Oncol. 2023 Jun;62(6):587-593. doi: 10.1080/0284186X.2023.2218040.
Maziare 2016	Maziare J, Fahrenbacher L, Rittmeyer A, Spira AI, Park K, Smith DA, Artal-Cortes A, Lewanski CR, Braiteh FS, Yi J, He P, Kowanetz M, Waterkamp D, Ballinger M, Chen DS, Sandler A, Vansteenkiste JF. Non-classical response measured by immunemodified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in AL/3L NSCLC: Results from the randomized phase II study POPLAR. Abstract 9032. Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 9032-9032
McKay 2016	McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Smallcell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. Clinical Lung Cancer 17(5):449-460.e7.
Mitsuhashi 2018	Mitsuhashi A, Okuma Y, Zenke Y, Hosomi Y. Prognostic effects of osteoclast inhibitors in extensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases. Mol Clin Oncol. 2018 Nov;9(5):561-565. doi: 10.3892/mco.2018.1710.
Moore 2019	Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: American Journal of Clinical Oncology 42(3):292–297.
MZ 19/03/2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
MZ 24/10/2023	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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NCCN 3.2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2025 — January 14, 2025.
NFZ 2025	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online : https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
NICE 2024	NICE. Atezolizumab for untreated advanced or recurrent non-small cell lung cancer when platinum-doublet chemotherapy is unsuitable [ID6218]. In development [GID-TA11139]. Expected publication date: TBC. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11139 Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.

- NIO PIB 2021** Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Raport 2021 Wpływ pandemii Covid-19 na system opieki onkologicznej
Dostępne online pod adresem: <https://www.zwrotnikraka.pl/wp-content/uploads/2021/07/Wplyw-pandemii-Covid-na-system-opieki-onkologicznej-RAPORT.pdf>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Pallis 2014** Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, Luciani A, O'Brien M. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1270-1283. doi: 10.1093/annonc/mdu022.
- Park 2020** Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, Nishino M. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):87-96. doi: 10.1148/radiol.2020200443.
- PGRP 2024** Polska Grupa Raka Płuca. Misja Rak Płuca 2024-2034. Dokument kierunkowy. Listopad 2024.
- Pîslaru 2024** Pîslaru AI, Albişteanu S-M, Ilie AC, Ştefaniu R, Mârza A, Moscaliuc Ş, Nicoară M, Turcu A-M, Grigoraş G, Alexa ID. Lung Cancer: New Directions in Senior Patients Assessment. *Geriatrics.* 2024; 9(4):101. <https://doi.org/10.3390/geriatrics9040101>
- PKPO 2021** Rak płuca 2021. Leczenie farmakologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- Presley 2017** Presley CJ, Reynolds CH, Langer CJ. Caring for the Older Population With Advanced Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:587-596. doi: 10.1200/EDBK_179850.
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniewski M. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice.* 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- QuintilesIMS 2017** QuintilesIMS. Badanie oceniające epidemiologię i aktualną praktykę kliniczną w polskiej populacji chorych na raka płuca. Warszawa, 2017. [Materiały niepublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę analizy].
- Rajapakse 2021** Rajapakse P. An Update on Survivorship Issues in Lung Cancer Patients. *World J Oncol.* 2021 Jun;12(2-3):45-49.
- Ramlau 2017** Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5611-5618. doi: 10.3892/ol.2017.6907. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29113190; PMCID: PMC5656037.
- Rittmeyer 2017** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinarav F, Frontiera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with

- previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Erratum in: *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):e5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30904-2.
- Rosell 2002** Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of Oncology*. 2002;13(10):1539-1549. doi:10.1093/annonc/mdf332
- Santos 2015** Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 20;2015(10):CD010463. doi: 10.1002/14651858.CD010463.pub2.
- Santos 2016** Santos FN, Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Sao Paulo Med J*. 2016 Sep-Oct;134(5):465-466. doi: 10.1590/1516-3180.20161345T1.
- SMC 2025** SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC ID: SMC2769. Date advice published: 10 March 2025. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-nonsub-smc2769/>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.
- SO-PTOK 2024** Dubiański R, Radecka B, Hudala-Klecha J, Kujawska-Danecka H, Knetki-Wróblewska M, Pieniążek M, Konieczna A, Broczek K. Leczenie starszych chorych na nowotwory złośliwe w Polsce: stan na rok 2024 oraz wyzwania na przyszłość. Stanowisko ekspertów Sekcji Onkogeriatryi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol Prakt Klin Edu*. Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzendanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wojcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.
- Sun 2021** Sun H, Liu M, Yang X, Ren Y, Dai H, Wang C. Construction and validation of prognostic nomograms for elderly patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Respir J*. 2022 May;16(5):380-393. doi: 10.1111/crj.13491.
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res*. 2018 May;46(5):1876-1883. doi: 10.1177/0300060517750976. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29552952; PMCID: PMC5991232.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2025 r.