



CERTARA

INAR

Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca Analiza problemu decyzyjnego

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

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

Analiza wykonana na zlecenie:
Ewopharma AG Sp. z o. o.

Kraków, listopad 2025 r.
Aktualizacja: czerwiec 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	Ewopharma AG Sp. z o. o.	Leszno 14, 01-192 Warszawa https://www.ewopharma.pl/
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Listopad 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie schematu PICOS+ - Charakterystyka interwencji i komparatorów - Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Wyszukiwanie i przegląd wytycznych klinicznych oraz rekomendacji
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna i korekta dokumentu

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Ewopharma AG Sp. z o. o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Wstęp	8
1. Problem zdrowotny	12
1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego	12
1.2. Etiologia i patogenez	14
1.3. Rozpoznanie	16
1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie	22
2. Epidemiologia	25
2.1. Polskie dane epidemiologiczne	25
2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne	26
3. Obciążenie chorobą i wpływ na jakość życia	29
4. Aktualne postępowanie medyczne	33
4.1. Przegląd wytycznych klinicznych	33
4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	45
4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne	46
5. Populacja	49
5.1. Wybór populacji docelowej	49
5.2. Liczebność populacji docelowej	50
6. Interwencja	52
6.1. Sugemalimab – mechanizm działania	52
6.2. Informacje o ocenianej interwencji	52
6.3. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)	56
7.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	56
8. Istotne punkty końcowe	59
9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych	63
10. Zakres i kierunki analiz	64
10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia	64
10.2. Zakresy poszczególnych analiz	65
11. Piśmiennictwo	68

12.	Spis tabel, rysunków i wykresów	75
13.	Załączniki	77
13.1.	Opis proponowanego programu lekowego	77
13.2.	Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (komparatorów)	110
13.2.1.	Atezolizumab	111
13.2.2.	Cemiplimab	114
13.2.3.	Durwalumab	117
13.2.4.	Niwolumab	119
13.2.5.	Pembrolizumab	123
13.2.6.	Tislelizumab	126

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ALK	Kinaza chłtoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AMSTAR2	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASMR	Standaryzowany względem wieku wskaźnik umieralności (ang. <i>age-standardized mortality rate</i>)
ASR	Standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności (ang. <i>age-standardized incidence rate</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktu leczniczego
ATEZ	Atezolizumab
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BRAF	Gen kodujący białko BRAF, enzym z grupy kinaz serynowo-treoninowych
CDA-AMC	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canada's Drug Agency</i>)
CEE	Europa Środkowo-Wschodnia
CEMI	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
DURV	Durwalumab
EBUS	Ultrasonografia przezoskrzelowa (ang. <i>endobronchial ultrasonography</i>)
ECOG	Skala Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EUS	Ultrasonografia przeprężykowa (ang. <i>esophageal ultrasonography</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)

HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HER2	Gen receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
ICI	Inhibitory punktów kontrolnych reakcji immunologicznej
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej w Niemczech (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
kg	Kilogram
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDH	Dehydrogenaza kwasu mlekowego (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>);
MET	Gen kodujący protoonkogen
mg	Miligram
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
NA	Nie dotyczy (<i>not applicable</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NCPE	Narodowe Centrum Farmakoekonomiki, niezależna agencja oceny technologii medycznych – Irlandia (ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIVO	Niwolumab
NOS	Skala oceny jakości metodologicznej (ryzyka błędu systematycznego) badań obserwacyjnych w przeglądach systematycznych i metaanalizach (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
NTRK1-3	Geny receptora kinazy tyrozynowej neurotroficznej 1-3 (ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1-3 genes</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)

PEMB	Pembrolizumab
PBAC	Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych - Australia (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-L1	Ligand 1 receptora programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PHARMAC	Agencja Zarządzania Farmaceutykami w Nowej Zelandii, (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency, Māori: Te Pātaka Whaioranga</i>)
PICOS+	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punktykońcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RChT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RET	Gen rekombinowany podczas transfekcji (ang. <i>Rearranged during transfection</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
ROS1	Onkogen c-ros 1 (ang. <i>C-ros oncogene 1</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Konwencjonalna rentgenografia
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SUGE	Sugemalimab
TK	Tomografia komputerowa
TRAE/TRAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
TREM	Tremelimumab
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
vs	W porównaniu z (ang. <i>Versus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Wstęp

Cel analizy i metodyka

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie problemu zdrowotnego według schematu PICOS+ oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji kierunkowych, ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45).

Rak płuca (RP) stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Choroba rozwija się w wyniku niekontrolowanego rozrostu nieprawidłowych komórek nabłonkowych. [1-3] Wyróżnia się dwa główne typy pierwotnego raka płuc: NDRP, który odpowiada za ~85% przypadków, oraz drobnokomórkowy rak płuc (DRP), występującego u około ~15% pacjentów. [1]

Wczesne stadia NDRP często przebiegają bezobjawowo. W konsekwencji u większości pacjentów NDRP diagnozowany jest w stopniu zaawansowanym, a niemal u połowy z nich stwierdza się obecność przerzutów do narządów odległych w momencie rozpoznania. [1, 8]

Obecny stan wiedzy medycznej nie pozwala na całkowite wyleczenie przerzutowego NDRP. Celem terapii jest wydłużenie przeżycia całkowitego, opóźnienie progresji choroby, złagodzenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów. Dostępne opcje terapeutyczne obejmują leczenie systemowe, rekomendowane u wszystkich pacjentów z dobrym stanem sprawności ogólnej, leczenie radykalne u pacjentów z chorobą oligoprzerzutową oraz BSC u pacjentów ze stanem sprawności ECOG 3-4.

Wybór ścieżki terapeutycznej w przerzutowym NDRP uzależniony jest od typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) oraz obecności lub braku mutacji kierunkowych (tzw. „driver mutations”). W populacji pacjentów z NDRP bez mutacji kierunkowych dostępne opcje terapeutyczne leczenia uzależnione są od braku lub obecności przeciwwskazań do stosowania immunoterapii oraz poziomu ekspresji PD-L1. [1, 4, 5]

Immunoterapia onkologiczna z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej, stosowana zarówno w monoterapii u pacjentów w ekspresję PD-L1 powyżej 50%, jak i w skojarzeniu z innymi lekami u pacjentów z niższym poziomem ekspresji, stanowi standardowe podejście terapeutyczne u pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia immunologicznego. [1, 4, 5]

Produkt Cejemly (sugemalimab) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 która swoiście wiąże się z ligandem 1 receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1), blokując jego interakcję z receptorem PD-1. W przeciwieństwie do innych przeciwciał klasy IgG1 skierowanych przeciwko PD-L1, które mają ograniczoną lub zniesioną funkcję efektoru Fc, sugemalimab zachowuje zdolność wiązania z receptorem Fcy typu I. Dzięki temu umożliwia fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał poprzez łączenie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 z makrofagami. [6]

Refundacja sugemalimabu poszerzy wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych leczenia przerzutowego NDRP, co przyczyni się do zwiększenia możliwości leczniczych tej jednostki chorobowej, a tym samym pozwoli klinicytom na lepsze dopasowanie terapii do potrzeb pacjenta.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [9], w schemacie PICOS+, tj. określając populację docelową, interwencję ocenianą, komparatory (interwencje opcjonalne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej stanowią standard leczenia w przedmiotowym wskazaniu) i istotne klinicznie punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Określając poszczególne elementy PICOS+ przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [9-11] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. Dodatkowo, przeprowadzono również badanie kwestionariuszowe, w którym uczestniczyli polscy eksperci kliniczni specjalizujący się w leczeniu NDRP.

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

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

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

Parametr	Opis
Populacja (wnioskowane wskazanie refundacyjne)	Dorośli z przerzutowym NDRP bez mutacji kierunkowych, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia w pierwszej linii w ramach proponowanego programu lekowego. Populacja ta obejmuje chorych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.
Wnioskowana interwencja	Cejemly (sugemalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Dawkowanie: zalecana dawka produktu leczniczego Cejemly to 1200 mg (dla osób o masie ciała 115 kg lub mniejszej) lub 1500 mg (dla osób o masie ciała powyżej 115 kg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 60 minut. Sugemalimab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, zgodnie z typem histologicznym nowotworu: • rak płaskonabłonkowy: z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 4 cykle, • rak niepłaskonabłonkowy: z karboplatiną i pemetreksedem przez maksymalnie 4 cykle, a następnie z pemetreksedem przez czas trwania leczenia. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Komparator/y	Leki z grupy inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych finansowane przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) stanowiące główne komparatory w raporcie HTA: • Rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab w monoterapii, tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (rak niepłaskonabłonkowy) oraz tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (rak płaskonabłonkowy). • Rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$: ○ pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, ○ pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym,

Parametr	Opis
	- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, - cemiplimab w skojarzeniu paklitakselem i pochodną platyny u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny u pacjentów rakiem płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, - tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. Komparator dodatkowy, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1: Chemioterapia zgodna ze schematem stosowanym w badaniu klinicznym GEMSTONE-302: - karboplatyna z paklitakselem u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, - karboplatyna z pemetreksesem u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym.
Istotne punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), - Odpowiedź na leczenie: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>, CR), odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>, PR); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR); Punkty końcowe kluczowe do oceny bezpieczeństwa ocenianej interwencji w ramach analizy klinicznej (AKL): - Zdarzenia niepożądane: ogółem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAEs), związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>, TRAEs), ciężkie, ≥ 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE, zdarzenie niepożądane o specjalnym znaczeniu, - Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego - Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; - Poszczególne zdarzenia niepożądane: ogółem (dowolnego stopnia nasilenia) oraz ≥ 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE Punkty końcowe kluczowe do oceny efektywności kosztów w ramach analizy ekonomicznej (AE): - Koszty całkowite; - Wyniki zdrowotne – lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY); - Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>, ICUR) - Wydatki/oszczędności inkrementalne. Punkty końcowe kluczowe do oceny wpływu na system ochrony zdrowia w ramach analizy wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>, BIA): - Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz nowym; - Wydatki/oszczędności inkrementalne.

Parametr	Opis
Rodzaj i typ włączonych badań	- Dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji zgodnie ze schematem PICOS+. W uzasadnionych przypadkach włączone zostaną również dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji. - Badania pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach publikacje w formie niepełnotekstowej lub data on file (w przypadku dodatkowych dowodów istotnych dla przedmiotowego problemu decyzyjnego).
Inne	- Publikacje w językach: angielskim, polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. - Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	Refundacja w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) zgodnie z proponowanym opisem programu (załącznik 13.1)

1. Problem zdrowotny

1.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Rak płuca (RP) jest nowotworem złośliwym stanowiącym główną przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. Powstaje w wyniku niekontrolowanego rozrostu nieprawidłowych komórek nabłonkowych. Rozwija się centralnie w okolicy dużych oskrzeli lub obwodowo. [1, 3, 7]

Wyróżnia się dwa główne typy pierwotnego raka płuca:

- Rak niedrobnokomórkowy (NDRP) – występuje u ~85% pacjentów.
- Rak drobnokomórkowy (DRP) – dotyczy 13–15% przypadków. [1, 8-10, 12]

Główne podtypy histologiczne raka płuca to:

- Rak niedrobnokomórkowy:
 - Rak gruczołowy – stanowi około ~40% przypadków raka płuca; wywodzi się z komórek produkujących śluz, które wyściełają drogi oddechowe i występuje najczęściej w obwodowych częściach płuca
 - Rak płaskonabłonkowy – odpowiada za ~30% przypadków; rozwija się zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo) i często jest związany z paleniem tytoniu.
 - Wielkokomórkowy – stanowi 2-10%, rozwija się w różnych lokalizacjach i ma przebieg kliniczny podobny do gruczolakoraka.
- Rak drobnokomórkowy – stanowi około 13-15% przypadków; rozpoczyna się w komórkach neuroendokrynnych wyściełających wewnętrzne drogi oddechowe.
- Inne/rzadkie nowotwory płuc (1-5%). [1, 12]

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację patomorfologiczną raka płuca według WHO (World Health Organization, Światowej Organizacji Zdrowia) z 2021 roku [1]:

Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO [1]

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-type 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 in situ (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	• Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy bazaloidny (<i>basaloid squamous-cell carcinoma</i>) • Rak limfoepitelialny (<i>lymphoepithelial carcinoma</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy in situ (<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 wielkokomórkowy neuroendokrynnny (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynnokomórkowa (<i>diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	NA*
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	NA*
Raki mięsakowe	• 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 inne i niesklasyfikowane	• Rak z obecnością zaburzeń NUT (<i>NUT carcinoma</i>) • Niezróżnicowany nowotwór klatki piersiowej z niedoborem SMARCA4 (<i>thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour</i>)

*nie podlega dalszej granulacji

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz ICD-11, nowotwory złośliwe oskrzela i płuca obejmują [13, 14]:

Tabela 3. Klasyfikacja raka płuca według ICD-10 i ICD-11 [13, 14]

Typ	Podtyp
Klasyfikacja ICD-10	
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne

C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuca, umiejscowienie nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Złośliwe nowotwory oskrzeli lub płuc
2C25.0	Gruźlakorak oskrzeli lub płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli lub płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc
2C25.3	Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli lub płuc
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli lub płuc
2C25.Y	Inne określone złośliwe nowotwory oskrzeli lub płuc
2C25.Z	Złośliwe nowotwory oskrzeli lub płuc, nieokreślone

1.2. Etiologia i patogeneza

Patogeneza RP jest złożona i nie do końca poznana. Uważa się, że długotrwała ekspozycja na czynniki rakotwórcze prowadzi do dysplazji nabłonka płuc. Kontynuacja ekspozycji może powodować mutacje genetyczne i zmiany w syntezie białek, co zaburza cykl komórkowy i sprzyja karcynogenezie. [18]

Najczęstszą przyczyną raka płuca (nawet 85-90% zachorowań), jest czynne i bierne palenie tytoniu. Nie ma „bezpiecznej” ilości wypalanego tytoniu, a ryzyko wzrasta wraz z długością i liczbą wypalanych papierosów, czasem trwania oraz wiekiem rozpoczęcia palenia. U palaczy ryzyko to jest wyższe niż u osób niepalących, np. przy jednej paczce wypalanych papierosów dziennie przez ponad 30 lat ryzyko wzrasta 20-60-krotnie u mężczyzn i 14-20-krotnie u kobiet. [1, 15, 16]

Bierne palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy. Szacuje się, że ok. 20-50% osób, które nie są aktywnymi palaczami, a chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu. [15]

Liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów płuc u osób niepalących stale rośnie. Według niektórych źródeł nawet około 20% nowo zdiagnozowanych przypadków RP dotyczy osób niepalących. [17]

Do innych czynników ryzyka zachorowania na raka płuca należą fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe i zawodowe (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz dziedziczne uwarunkowania genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA). Badania pokazują, że około 12–21% przypadków RP jest związanych ze zmianami genetycznymi. [1, 15, 19]

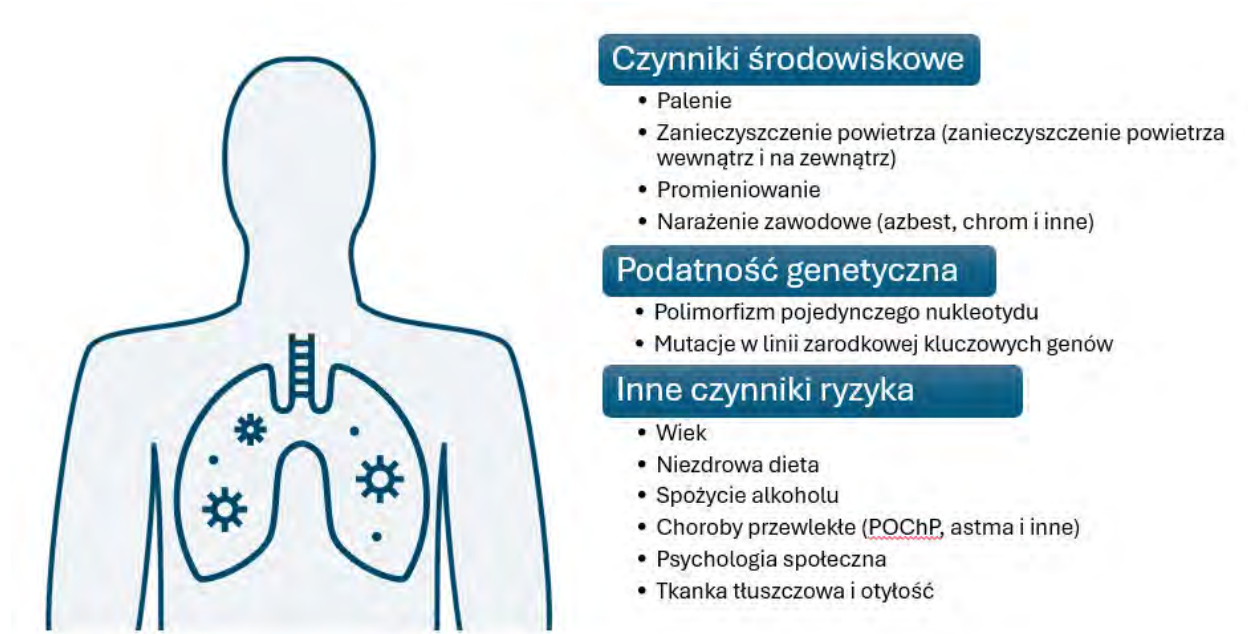
Zanieczyszczenie powietrza przyczynia się do około 5% zgonów związanych z RP. [19]

Ekspozycja na promieniowanie stanowi kolejny istotny czynnik ryzyka – sprzyja nadekspresji onkogenów i inaktywacji genów supresorowych nowotworów, co odgrywa kluczową rolę w rozwoju i progresji choroby. [19]

Na rozwój RP wpływa kombinacja czynników ryzyka. Wiele czynników środowiskowych można modyfikować, a wczesne wykrycie oraz proaktywna profilaktyka są skutecznymi sposobami na zmniejszenie ryzyka zachorowania. [19]

Pozostałe czynniki ryzyka to: wiek, niezdrowa dieta, spożycie alkoholu, choroby przewlekłe, cechy osobowości oraz wskaźnik masy ciała (BMI). Pacjenci z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), astma czy rozlane włóknienie płuc, również są bardziej narażeni na rozwój RP. [19]

Rysunek 1. Czynniki ryzyka w raku płuc



Rozwój i progresja raka płuca są związane z zaburzeniami molekularnymi. [15]

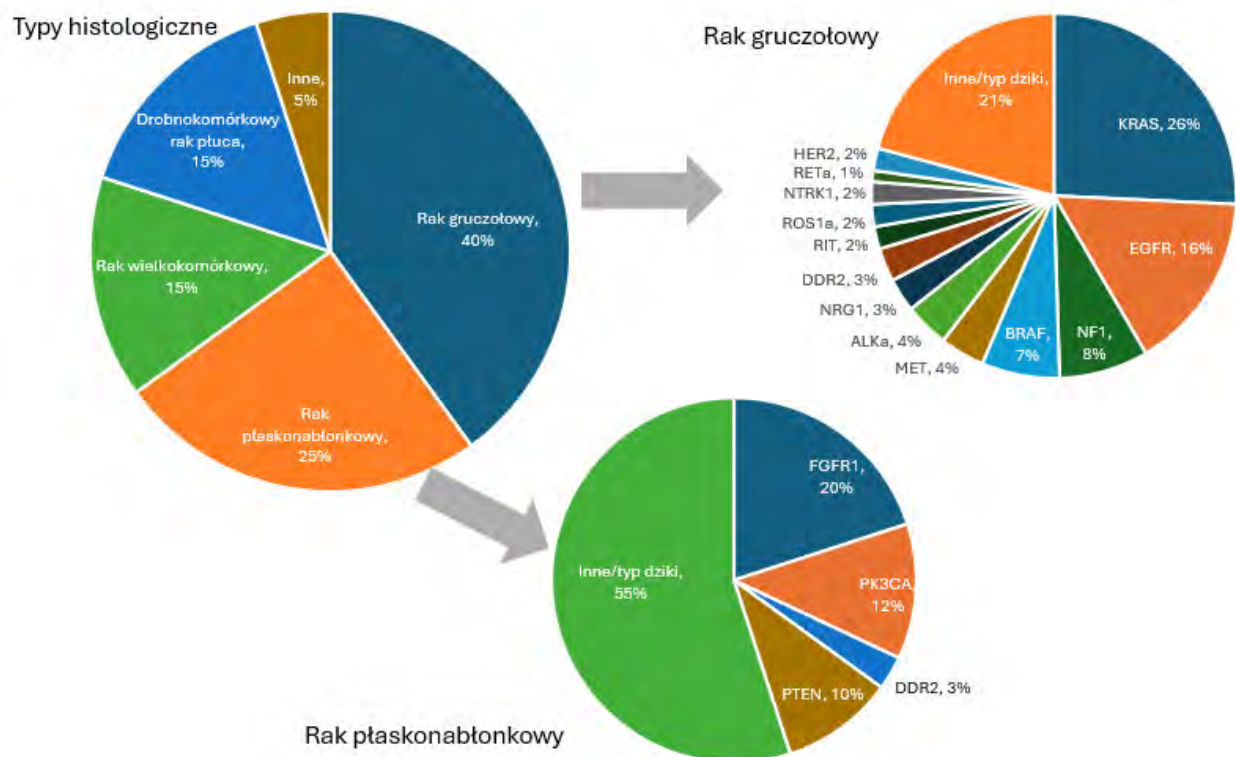
Najczęstsze **mutacje genetyczne** związane z RP to:

- DRP: MYC, BCL2, p53
- NDRP: EGFR, KRAS, p16. [18]

Rak gruczolowy płuca i rak płaskonabłonkowy – dwa najczęstsze podtypy NDRP – charakteryzują się również odmiennymi czynnikami molekularnymi. [19, 21]

Rysunek 2 przedstawia porównanie czynników molekularnych w raku gruczolowym płuca i raku płaskonabłonkowym.

Rysunek 2. Porównanie czynników molekularnych wywołujących raka gruczołowego płuca i raka płaskonabłonkowego płuca. [21]



a – obejmuje zarówno amplifikacje genów, jak i mutacje.

1.3. Rozpoznanie

Wczesne stadia zaawansowania NDRP często nie powodują objawów i ich wykrycie bywa przypadkowe w wyniku badań radiologicznych wykonywanych z innych przyczyn.

W momencie rozpoznania objawy są często łagodne, niespecyficzne i w znacznym stopniu pokrywają się z innymi chorobami układu oddechowego, takimi jak POChP, co może prowadzić do opóźnienia w rozpoznaniu RP. U części chorych pierwsze objawy związane są z rozsiewem choroby. [1, 16]

Diagnostyka pacjentów z podejrzeniem NDRP koncentruje się na dwóch głównych celach: potwierdzeniu rozpoznania oraz określeniu stopnia zaawansowania choroby. Możliwości leczenia zależą od typu histologicznego, stopnia zaawansowania, charakterystyki molekularnej i ekspresji PD-L1, a także od ogólnego stanu zdrowia pacjenta i występowania chorób współistniejących. W związku z tym, w przypadku diagnozy NDRP rekomendowane jest kompleksowe badanie molekularne (EGFR, KRAS, ALK, itd.) oraz ocena ekspresji PD-L1. [4, 5, 1]

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zalecają kompleksowe podejście do diagnostyki raka płuca. [1, 4, 5]

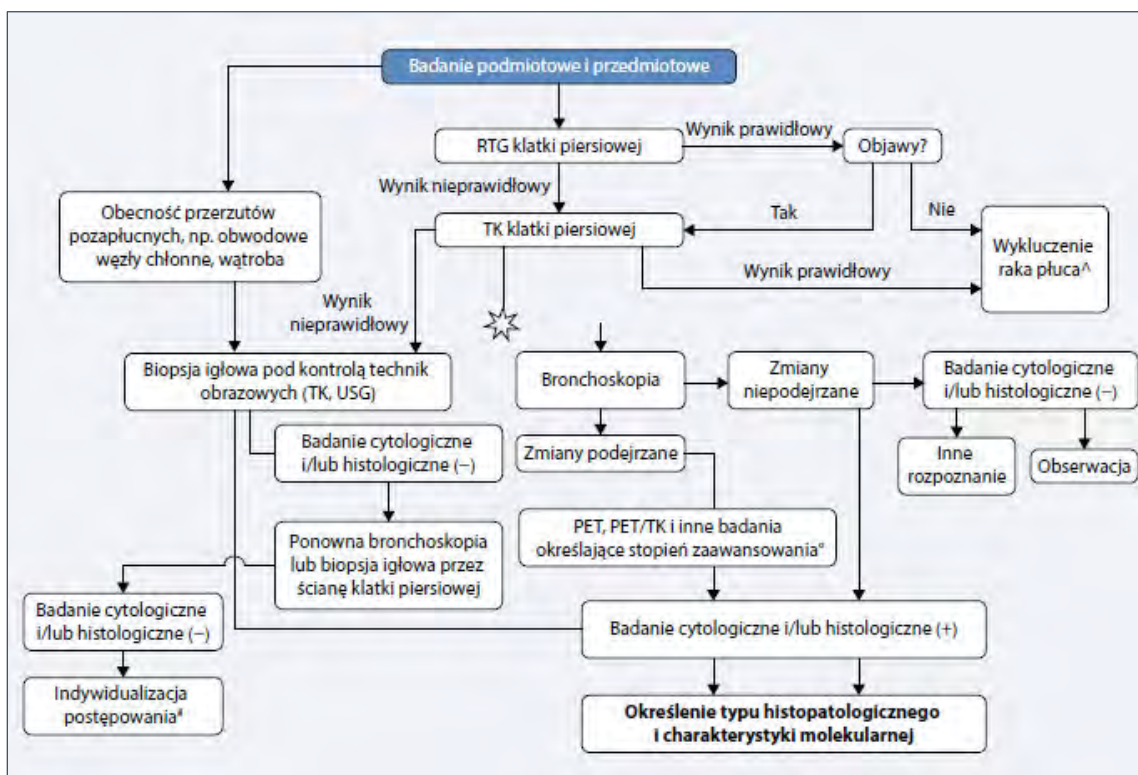
Rozpoznanie raka płuc obejmuje:

- Badanie podmiotowe

- Badanie przedmiotowe
- Ocenę stanu sprawności
- Badania obrazowe
- Badania endoskopowe
- Badania laboratoryjne
- Ocenę patomorfologiczną i molekularną. [1, 2, 4, 5]

Poniższy schemat prezentuje ścieżkę postępowania diagnostycznego w raku płuca rekomendowaną przez PTOK [1] (Rysunek 3).

Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca rekomendowany przez PTOK [1]



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

Ocena stopnia zaawansowania choroby przeprowadzana jest w oparciu o klasyfikację TNM, która obejmuje ocenę:

- Stanu guza pierwotnego (cecha T, tumor) – jego rozmiar i zasięg,
- Stanu regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, node)
- Braku lub obecności przerzutów do narządów odległych (cecha M, metastasis). [1]

W poniższej tabeli przedstawiono najnowszą klasyfikację TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca opracowaną przez American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tabela 4. Klasyfikacja TNM wersja 9 w raku płuca [22]

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony; obejmuje guzy potwierdzone jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w płwocinie lub popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczne w badaniach obrazowych i bronchoskopii
T0	Brak dowodów na obecność guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz o średnicy poniżej 3 cm, otoczony mięszem płucnym albo opłucną śródpiersiową lub obecny w oskrzeli płatowym albo położony bardziej obwodowo.
T1a(mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny
T1a	Guz nie większy niż 1 cm
T1b	Guz o wymiarze powyżej 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o wymiarze powyżej 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o wymiarze większym niż 3 cm, ale nie większym niż 5 cm
T2a	- Guz o wymiarze większym niż 3 cm, ale nie większym niż 4 cm - Lub naciekanie oskrzeli głównych bez rozgałęzienia lub naciekanie opłucnej trzewnej, przekroczenie szczeliny, naciekanie sąsiedniego płata - Niedodma lub obturacyjne zapalenie płuc rozciągające się na wnękę płucną
T2b	Guz o wymiarze większym niż 4 cm, ale nie większym niż 5 cm
T3	- Guz o wymiarze większym niż 5 cm, ale nie większym niż 7 cm - Naciek opłucnej, ściany klatki piersiowej, osierdzia, nerwu przeponowego, żyły nieparzystej (azygos), korzeni nerwów piersiowych (T1, T2) lub zwoju gwiaździstego - Obecność oddzielnych ognisk guza w tym samym płacie co guz pierwotny
T4	- Guz o wymiarze powyżej 7 cm - Lub naciek śródpiersia, grasicy, tchawicy, ostrogi tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, nerwu błędnego, przełyku, przepony - Lub naciekanie serca, dużych naczyń krwionośnych, tętnic/żył płucnych wewnątrzosierdziowych, tętnic nadłukowych aorty, żył ramiennie-głównych, naczyń podobojczykowych, trzonu kręgu, blaszki łożka kręgu, kanału kręgowego, korzeni nerwów szyjnych lub splotu ramiennego - Lub Obecność oddzielnych ognisk guza w różnych płatach po tej samej stronie (ipsilateralnym)
Przerzuty do węzłów chłonnych (N)	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty do węzłów chłonnych wnęki płuca, okołobronchialnych lub śródpiętnych po tej samej stronie (ipsilateralnych), w tym szerzenie się przez ciągłość.
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpięcia i/lub rozwidlenia tchawicy po stronie guza pierwotnego

N2a	Pojedyncze zajęcie węzłów chłonnych
N2b	Wieloogniskowe zajęcie węzłów chłonnych
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersiowych lub wnękowych po stronie przeciwnej niż guz pierwotny, przerzuty w węzłach chłonnych mięśni pochyłych lub nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Guzki opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia Guzki w przeciwległym płacie płuca
M1b	Pojedynczego przerzut poza płucem w jednym narządzie
M1c1	Wiele przerzutów w jednym narządzie
M1c2	Przerzuty w różnych narządach

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M przedstawionych w Tabeli 4 określa się stopień zaawansowania klinicznego NDRP.

Tabela 5. Stopień zaawansowania RP według klasyfikacji TNM wersja 9 [22]

Stopień	Charakterystyka		
IA	T1a, T1b, T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c,	N2a	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c	N2b	M0
	T2a, T2b	N2a	M0
	T3	N1, N2a	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2a, N2b	M0
	T3	N2b	M0

	T2a, T2b	N2b, N3	M0
	T1a, T1b, T1c	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c1, M1c2

Wykaz badań stosowanych w ocenie zaawansowania NDRP przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 6. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca [1]

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
• RTG • TK (rzadziej MR) • Bronchofiberoskopia • Biopsja przezoskrzelowa („ślepa”, „półślepa” biopsja przezoskrzelowa, z użyciem radialnej głowicy USG, EBUS, EUS) • Biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe) • Kriobiopsja zmian obwodowych • Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego	• TK (rzadziej MR) • Bronchofiberoskopia • Mediastinoskopia • Mediastinotomia przymostkowa • PET-TK* • Badanie przedmiotowe • BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych • Torakoskopia • EUS** • EBUS**	• USG lub TK jamy brzusznej • Biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w narządzie odległym • TK lub MR mózgu [DRP zawsze; NDRP przed planowanym leczeniem radykalnym (szczegóły w tekście) i w przypadku podejrzenia klinicznego] • Scyntygrafia kości (DRP planowane leczenie skojarzone; NDRP podejrzenie kliniczne) • PET-TK* • BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian

*W ocenie węzłów chłonnych śródpiersia w kwalifikacji do leczenia chirurgicznego ujemny wynik badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) przy obecności w tomografii komputerowej (TK) powiększonych węzłów chłonnych o wymiarze > 10 mm w osi krótkiej wymaga wykonania ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*)/przezprętkowej (EUS, *endoscopic ultrasound*) lub mediastinoskopii, a w przypadku mniejszych wymiarów można zrezygnować z tych badań; dodatni wynik badania PET-TK nie oznacza obecności przerzutów i zawsze wymaga weryfikacji histologicznej za pomocą mediastinoskopii lub biopsji pod kontrolą ultrasonografii (USG). Poza tym u chorych z potencjalnymi wskazaniami do leczenia chirurgicznego badanie PET-TK pozwala na bardziej precyzyjną ocenę narządów odległych (szczególnie przerzutów w nadnerczach i kościach). Podejrzenie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia lub innych narządach nie zwalnia z konieczności wykonania biopsji. Wykonanie badania PET-TK jest wskazane w ocenie zaawansowania nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym i przydatne w ocenie zasięgu choroby i w planowaniu radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT) u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Badanie PET-TK stanowi alternatywę dla innych badań obrazowych oraz obustronnej trepanobiopsji szpiku w ocenie zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca (DRP) przed planowanym leczeniem o intencji radykalnej [I–III stopień zaawansowania odpowiada postaci ograniczonej (LD, *limited disease*)]. Ocena szpiku u chorych na DRP nie jest konieczna w przypadku prawidłowej aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz nieobecności przerzutów kostnych w badaniu scyntygraficznym i małopłytkowości. Badanie rezonansu magnetycznego (MR) może być pomocne w przypadku trudności diagnostycznych dotyczących przerzutów w kościach i niejednoznacznych wyników innych badań

obrazowych; **Inwazyjną ocenę śródpiersia (EBUS/EUS) zaleca się również w przypadku ujemnego wyniku badania PET-TK lub TK u chorych na raka płuca o lokalizacji przywnękowej oraz obwodowej, o ile występuje jedna z następujących cech: (i) guz o średnicy > 3 cm, (ii) brak wychwytu lub bardzo niski wychwyt w guzie pierwotnym, (iii) podejrzenie w badaniu PET-TK lub TK zajęcia węzłów chłonnych wnekł po stronie guza; BAC — biopsja aspiracyjna cienkoigłowa; RTG — konwencjonalna rentgenografia

W chwili rozpoznania NDRP odsetek chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi — odpowiednio — około 25%, 35% i 40%. [1]

U chorych na raka płuca, u których został wycięty miąższ płucny i węzły chłonne ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM, pathological TNM) w korelacji z określonym klinicznie (cTNM) umożliwiającą określenie rokowania chorych (cTNM, clinical TNM). [1]

Wybór metody leczenia systemowego u chorych z przerzutowym NDRP zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych leków. W związku z tym u chorych przeprowadzane są badania molekularne (EGFR, KRAS, ALK itd.) oraz ocena ekspresji PD-L1. [1, 4, 5]

Profilowanie molekularne

Profilowanie molekularne RP jest kluczowe dla wyboru odpowiedniej ścieżki terapeutycznej i wyboru skutecznego leczenia. [1, 23] RP rozwija się w wyniku złożonego procesu karcynogenezy, który obejmuje liczne nieprawidłowości genetyczne i epigenetyczne. Potencjał tych nieprawidłowości jako biomarkerów diagnostycznych i terapeutycznych jest obecnie oceniany dzięki rozwojowi i coraz szerszemu zastosowaniu metod sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) w praktyce klinicznej. [1, 19, 21]

Gruczolakorak płuca i rak płaskonabłonkowy – dwa najczęstsze podtypy NDRP – charakteryzują się odmiennymi czynnikami molekularnymi, które wpływają na wybór strategii terapeutycznych. [1, 19, 21]

Molekularne profile raka gruczolowego i płaskonabłonkowego podkreślają potrzebę kompleksowego profilowania genetycznego, aby zidentyfikować możliwe do wykorzystania zmiany i zoptymalizować leczenie dostosowane do genetycznego obrazu danego podtypu nowotworu. [23]

Europejskie wytyczne zalecają kompleksowe testy molekularne, w tym NGS dla genów takich jak EGFR, KRAS i ALK. Zastosowanie sekwencjonowania RNA na platformach NGS zwiększyło wykrywalność genów fuzyjnych. Jednak jakość RNA jest bardziej podatna na degradację niż DNA w rutynowych próbkach utrwalanych formaliną i zatapianych w parafinie. [23]

Polskie wytyczne wskazują, że u chorych na zaawansowane raki niepłaskonabłonkowe należy ocenić biomarkery predykcyjne. Optymalna analiza powinna obejmować wszystkie geny z poziomu I i II skali *European Society of Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)*. Mutacje w genach EGFR, KRAS, MET, BRAF i HER2 lub translokacje genów ALK, ROS1, RET i NTRK1-3 stanowią podstawę kwalifikowania do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Diagnostyki biomarkerów predykcyjnych nie zaleca się u chorych z jednoznacznym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, z wyjątkiem szczególnych sytuacji (chorzy < 50 r.ż., chorzy niepalący). Wytyczne wskazują na kompleksową i jednoczasową ocenę istotnych klinicznie biomarkerów predykcyjnych z wykorzystaniem NGS. Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego. [1]

Ekspresja PD-L1

Wraz z rozwojem immunoterapii ukierunkowanych na ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1), ekspresja białka PD-L1 stała się predykatorem odpowiedzi pacjenta na immunoterapię. [1]

Połączenie ligandu PD-1 z jego receptorem hamuje kinazy zaangażowane w aktywację limfocytów T, co może zapobiec naturalnej cytotoksycznej odpowiedzi limfocytów T przeciwko nowotworowi. Immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-L1 lub anty-PD-1 pobudza układ odpornościowy do reakcji na rozwój guza. [24]

Badanie ekspresji PD-L1 jest zalecane w wytycznych NCCN i ESMO dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP. W wielu krajach europejskich badanie ekspresji PD-L1 jest wymagane przez krajowe wytyczne. [1, 4, 5, 25-30] Według polskich wytycznych, w klasyfikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 w materiale tkankowym lub – w razie jego braku – w materiale cytologicznym. [1]

1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania, rokowanie

Wczesne stadium NDRP często przebiega bezobjawowo. W momencie rozpoznania najczęstszymi objawami RP, w tym NDRP, są uporczywy kaszel, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, duszność, częste zapalenia płuc i chrypka. Występują również objawy ogólne takie jak: gorączka, utrata apetytu, utrata masy ciała i uczucie skrajnego zmęczenia. Objawy są często łagodne, niespecyficzne i w znacznym stopniu pokrywają się z innymi chorobami układu oddechowego, takimi jak POChP, co może prowadzić do opóźnienia w rozpoznaniu RP. U części chorych pierwsze objawy związane są z rozsiewem choroby. [1, 31]

W poniższej tabeli przedstawiono objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu i objawy ogólne.

Tabela 7. Objawy raka płuca [1, 31]

Objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu	Objawy ogólne
• Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących) • Duszność • Krwiotłucie • Ból w klatce piersiowej • Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc • Chrypka • Zaburzenia połykania • Ból w barku • Zespół żyły głównej górnej • Zespół Hornera	• Ból kostny • Ogólne osłabienie, zmęczenie • Ubytek masy ciała • Podwyższenie ciepłoty ciała • Zaburzenia czucia powierzchniowego • Objawy zakrzepowego zapalenia żył • Inne objawy zespołów paranowotworowych

Zespoły paranowotworowe w NDRP obejmują:

- endokrynologiczne: zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, hiperkalcemia i inne
- nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe
- skórne: rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa
- kostne: osteoartropatia przerostowa (palce pałeczkowate)
- naczyniowe – wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
- hematologiczne – niedokrwistość, DIC. [12]

Rak płuca rozwija się centralnie w okolicy dużych oskrzeli lub obwodowo, przy czym rak gruczolowy częściej występuje w obwodowych częściach płuc natomiast płaskonabłonkowy w okolicy dużych oskrzeli (przy wnękowo). [1]

Przerzuty w raku płuc pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a 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. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie struktur śródpiersia, przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej oraz wypełniając otaczające przestrzenie powietrzne. [1]

Pojawienie się przerzutów związane jest kolejnymi objawami choroby, takimi jak:

- ból kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe,
- w przypadku przerzutów w ośrodkowego układu nerwowego: ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i osobowości,
- w przypadku przerzutów w wątrobie – powiększenie wątroby, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka; powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lub nadobojczykowych. [12]

Rokowanie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym i stanowi główną przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. Przeżycie 5 letnie w NDRP jest niskie i wynosi 10–15% wszystkich chorych operowanych i nieoperowanych łącznie, a rokowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby. W zależności od zaawansowania raka płuca, przeżycie 5 letnie wynosi:

- 60–80% u chorych w stadium I po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego,
- 40–50% u chorych w stopniu II po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego,
- 15–25% u chorych w stopniu IIIA po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego,
- ~35% u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię (40% po konsolidującej immunoterapii)
- 10–12 miesięcy (mediana czasu przeżycia) u chorych w stopniu IV. [12, 32]

Według danych ze Stanów Zjednoczonych przeżycie 5-letnie w NDRP, w zależności od stadium choroby wynosi:

- W zlokalizowanym NDRP (nowotwór ograniczony do płuc) – 60-67%
- W lokalnie zaawansowanym NDRP – 33-40%
- W przerzutowym NDRP – 6-12%. [32-35]

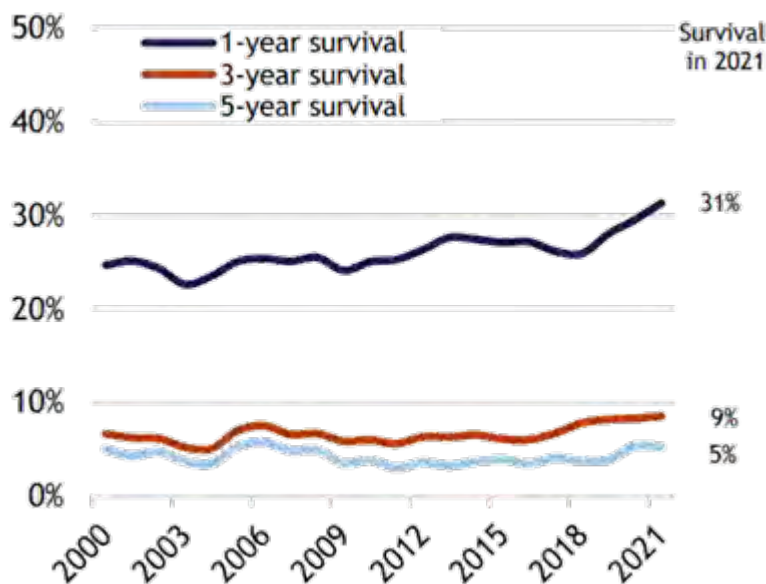
Oprócz stadium zaawansowania choroby na rokowania pacjenta wpływa dobry stan sprawności (ECOG 0,1), brak istotnego spadku masy ciała (<5%) oraz płeć (żeńską). W IV stadium choroby nieoperacyjnego NDRP rokowania są gorsze u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii celowanej lub immunoterapii. [1]

W Polsce, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, 5-letni standaryzowany względem wieku wskaźnik przeżycia netto dla raka płuca wzrósł do 20% w 2021 roku, w porównaniu do 15% w roku 2000. [31] Niski współczynnik przeżycia wynika z późnej diagnozy i wysokiego stopnia zaawansowania choroby, ponieważ 80% przypadków raka płuca wykrywanych jest w stadium uniemożliwiającym przeprowadzenie leczenia operacyjnego. [16]

Międzynarodowe porównanie wskaźników przeżycia dla raka płuca w latach 2010–2014 wykazało, że wskaźnik przeżycia w Polsce był nieco niższy niż średnia dla krajów UE (14% vs. 15%). [31]

U pacjentów z rozpoznaniem NDRP w stadium przerzutowym, wskaźnik przeżycia 1-letniego wynosił 31%, a 5-letniego 5% w 2021 roku. [31]

Rysunek 4. Wskaźniki przeżycia dla przerzutowego NRRP w Polsce w latach 2000–2021 [31]



2. Epidemiologia

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym oraz główną przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. [1, 36] Wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca wykazują różnice ze względu na płeć oraz regiony świata.

2.1. Polskie dane epidemiologiczne

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2022 roku, liczba przypadków nowotworów oskrzeli i płuc w ciągu 10-ciu lat (2012-2021) u kobiet i mężczyzn wynosiła odpowiednio, 19 984 i 25 280. [37]

Dane GLOBOCAN z 2022 roku wskazują na chorobowość 5-cio letnią na poziomie 102,6/100 000 osób (38 733 przypadków) ogółem, 82,0 na 100 000 kobiet (15 557 przypadków) oraz 124,6 na 100 000 mężczyzn (22 776 przypadków). [39]

Zapadalność (ang. *incidence*)

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2023 roku odnotowano 21 045 nowych przypadków nowotworów oskrzeli i płuc, w tym 8 791 u kobiet (współczynnik surowy 45,12 na 100 000 kobiet) i 12 254 u mężczyzn (współczynnik surowy 67,28 na 100 000 mężczyzn). W ostatnich latach obserwowany jest spadek liczby zachorowań u mężczyzn oraz wzrost u kobiet. [37].

NDRP jest dominującym podtypem raka płuca stanowiącym około 85% wszystkich przypadków raka płuca [1, 8]. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) w 2018 roku, roczna zachorowalność na NDRP w Polsce wynosiła 46,8 przypadków na 100 000 mieszkańców [40]

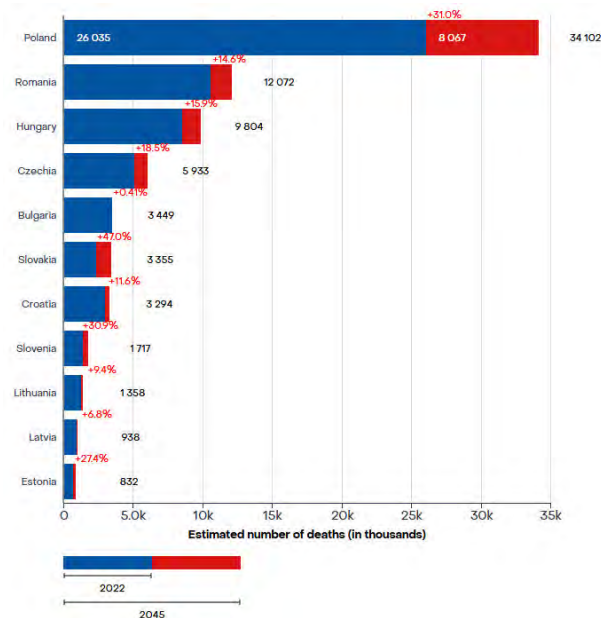
W Polsce diagnoza najczęściej stawiana jest w III stadium (24–38% przypadków) oraz w IV stadium (47–62% przypadków). [8]

Umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodów onkologicznych w Polsce [1, 41] i odpowiada za ponad ¼ z nich (25,56%) [41]. W 2023 liczba zgonów wyniosła 13 553 u mężczyzn i 8 602 u kobiet. Podobnie jak w przypadku liczby zachorowań, obserwuje się spadek umieralności wśród mężczyzn oraz wzrost wśród kobiet. Pięć lat od diagnozy raka płuca przeżywa w Polsce około 13% mężczyzn i 18% kobiet. [15]

Według International Agency for Research on Cancer śmiertelność z powodu raka płuca w krajach Europy Środkowo-Wschodniej będzie rosła w nadchodzących dekadach. Do roku 2045 największy wzrost liczby zgonów prognozowany jest na Słowacji (47%), w Polsce (31%) oraz w Słowenii (30,9%). [42]

Rysunek 5. Szacowana liczba zgonów w państwach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce w 2022 i 2045 według International Agency for Research on Cancer [42]



2.2. Zagraniczne dane epidemiologiczne

Chorobowość (ang. *prevalence*)

Według danych z 2022 roku, odnotowano 3 221 461 przypadków raka tchawicy, oskrzela i płuca zdiagnozowanych w ciągu 5 lat, a 5-cio letnia chorobowość wyniosła 40,9 na 100 000 osób globalnie. [38]

Chorobowość różni się w zależności od regionu geograficznego — od 5,0 na 100 000 osób w Afryce do 87,3 na 100 000 osób w Ameryce Północnej. W Europie w tym samym okresie odnotowano 610 169 przypadków, a chorobowość wyniosła 81,6 na 100 000 osób. [39]

Rak płuca częściej występuje u mężczyzn — 1 898 235 przypadków w ciągu pięciu lat (chorobowość: 47,8 na 100 000 osób) niż u kobiet — 1 323 226 przypadków (chorobowość: 33,8 na 100 000 osób) na świecie. W Europie różnice między płciami są jeszcze bardziej wyraźne — chorobowość wynosi 103,7 na 100 000 mężczyzn i 61,0 na 100 000 kobiet. [39]

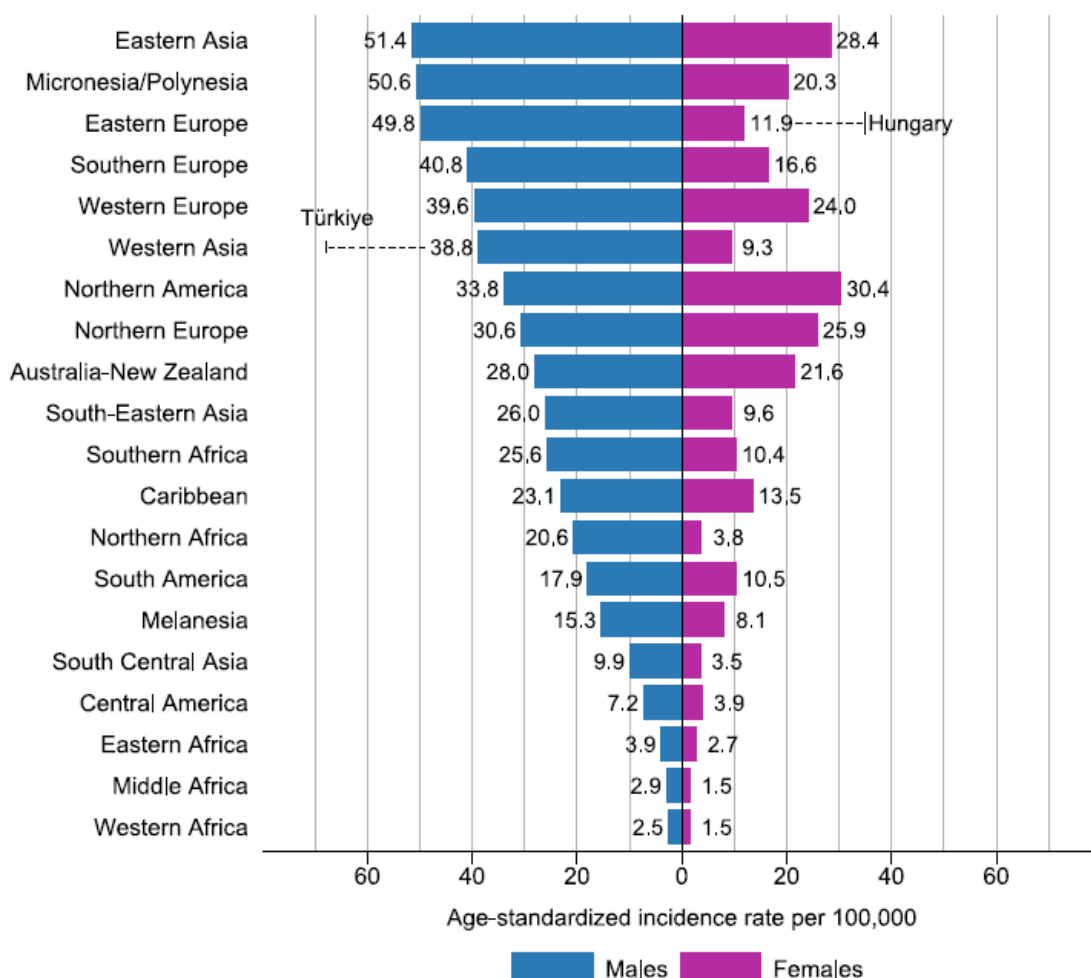
Zapadalność (ang. *incidence*) i umieralność / śmiertelność (ang. *mortality*)

W skali globalnej w 2022 roku odnotowano 2 480 675 nowych przypadków raka płuca, co odpowiada standaryzowanemu względem wieku wskaźnikowi zachorowalności (ASIR) wynoszącemu 23.6 na 100 000 mieszkańców. [43]

Wskaźniki zachorowalności wykazują różnice ze względu na płeć oraz region świata. Standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności jest około dwukrotnie wyższy u mężczyzn niż u kobiet (ASIR: 32,1 vs 16,2 przypadków na 100 000). [43]

Standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności na raka płuca według płci i regionu przedstawiono na Rysunek 6.

Rysunek 6. Standaryzowany względem wieku wskaźnik zapadalności, w podziale na płeć i region [36]



Niezależnie od płci, standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu raka płuca różnią się w zależności od kraju. [43]

Obserwacje wskazują na różnice w trendzie zachorowalności na raka płuca kobiet i mężczyzn w Unii Europejskiej. U mężczyzn obserwuje się spadek zachorowalności, natomiast u kobiet odnotowuje się wzrost zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności, standaryzowany względem wieku wskaźnik (ang *age-standardized incidence rate*, ASR) obserwowany w 2018 r. wynosił 13,48, a prognozowany na 2023 r. – 13,63). Prognozowane wartości ASR dla raka płuca były nawet wyższe niż dla raka piersi – odpowiednio 13,63 vs. 13,58. [44, 16]

NDRP jest dominującym podtypem raka płuca. Stanowi około 80–90% wszystkich diagnoz raka płuca [4, 1]. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez Central European Cooperative Oncology Group (CECOG), średnia zachorowalność na NDRP w regionie państw CEE wynosiła 53,4 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. [40]

W 2022 roku na całym świecie odnotowano 1 817 469 zgonów, co odpowiada standaryzowanemu względem wieku wskaźnikowi śmiertelności (ASMR) wynoszącemu 16,8 na 100 000 [43].

Wskaźniki śmiertelności z powodu raka płuca wykazują różnice ze względu na płeć oraz region występowania (Tabela 8). Uwzględniając standaryzowane względem wieku wskaźniki, śmiertelność u mężczyzn jest około dwukrotnie wyższa niż u kobiet (ASMR: 24,8 vs 9,8 zgonów na 100 000) [43].

Tabela 8. Liczba zgonów z powodu raka płuca oraz standaryzowany ze względu na wiek współczynnik zgonów, w podziale na region (dane dla Europy) i płeć GLOBOCAN 2022 [43]

Region	Mężczyźni		Kobiety	
	Liczba zgonów	ASR*	Liczba zgonów	ASR*
Europa Wschodnia	93,752	39.5	33,088	9.1
Europa Północna	28,107	21.7	24,698	16.2
Europa Południowa	60,598	31.8	25,592	11.8
Europa Zachodnia	68,549	29.3	41,185	15.9
Świat	1,233,241	24.8	584,228	9.8

* Standaryzowany względem wieku wskaźnik śmiertelności, na 100 000 osób/rok

3. Obciążenie chorobą i wpływ na jakość życia

Wysoka śmiertelność NDRP wynika zarówno z agresywnego charakteru choroby, jak i faktu, że wiele przypadków jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium.

W przypadku raka płuca w IV stadium, gdy choroba rozprzestrzeniła się do odległych narządów, takich jak mózg, wątroba czy kości, rokowania są szczególnie niepomyślne. Mediana całkowitego przeżycia (OS) w przypadku nieleczzonego przerzutowego NDRP wynosi zazwyczaj mniej niż 6 miesięcy. [32]

Pomimo poszerzonych możliwości leczenia, związanych z wprowadzeniem terapii celowanych i immunoterapii, ich wpływ na długoterminowe przeżycie pozostaje ograniczony — wskaźniki przeżycia 3-letniego i 5-letniego utrzymują się na niskim poziomie. Podkreśla to utrzymujące się wyzwania w osiąganiu trwałej kontroli choroby w przypadku NDRP. [31]

Wybór terapii ma istotny wpływ na obciążenie pacjentów z zaawansowanym NDRP bez mutacji EGFR lub aberracji ALK. Chemioterapia i immunoterapia mają różny wpływ na przeżycie, bezpieczeństwo oraz jakość życia. Dane pokazują wyższą medianę całkowitego przeżycia (OS) w grupie immunoterapii niż w grupie chemioterapii — 16,4 miesiąca vs. 11,6 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła odpowiednio 5,0 miesiąca vs. 4,0 miesiąca. [88]

Choć chemioterapia może zapewnić szybszą odpowiedź, często wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi, które mogą ograniczać mobilność pacjenta i zwiększać ogólne obciążenie chorobą [46]. Z kolei immunoterapia może zapewnić dłuższe korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG PS 0–1), przy mniejszej liczbie natychmiastowych skutków ubocznych [45].

Choroby współistniejące

Obecność chorób współistniejących znacząco wpływa na kliniczne obciążenie oraz rokowanie u pacjentów z przerzutowym NDRP. Należą do nich przewlekłe choroby układu oddechowego, takie jak POChP, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica i idiopatyczne włóknienie płuc, a także choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia metaboliczne, takie jak cukrzyca. Każda z tych chorób może przyczyniać się do rozwoju raka płuca, jego progresji oraz trudności w leczeniu poprzez wspólne czynniki ryzyka, przewlekły stan zapalny i inne mechanizmy biologiczne [49].

Choroby współistniejące odgrywają kluczową rolę w doborze odpowiedniej terapii dla pacjentów z przerzutowym NDRP, ponieważ wpływają zarówno na skuteczność leczenia, jak i ryzyko działań niepożądanych. Immunoterapia, mimo wysokiej skuteczności, jest zazwyczaj niewskazana u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej [49].

Choroby sercowo-naczyniowe, szczególnie niewydolność serca i obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, ograniczają stosowanie cisplatyny ze względu na jej nefro- i kardiotoxyczność, co sprawia, że preferowaną alternatywą staje się karboplatyna. Podobnie, zaburzenia czynności nerek wymagają dostosowania dawek lub przeciwwskazań dla leków takich jak pemetreksed i topotekan. [49].

Biorąc pod uwagę te złożoności, niezbędne jest podejście multidyscyplinarne z udziałem onkologów, pulmonologów i kardiologów, aby dostosować strategię leczenia, równoważąc skuteczność z bezpieczeństwem. Aby zapewnić optymalne wyniki leczenia u pacjentów z różnorodnymi chorobami współistniejącymi, kluczowe jest posiadanie szerokiego wachlarza opcji terapeutycznych.

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak leczenia o charakterze radykalnym w przypadku przerzutowego NDRP, równoważenie skuteczności terapii i bezpieczeństwa jest jednym z głównych czynników decydujących o wyborze strategii leczenia. Inhibitory punktów kontrolnych reakcji immunologicznej, w tym inhibitory PD-1 (np. niwolumab, pembrolizumab), inhibitory PD-L1 (np. atezolizumab, durwalumab) oraz inhibitory CTLA-4 (np. ipilimumab, tremelimumab), poprawiły efekty leczenia NDRP, wzmacniając odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym i powodują mniej działań niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z chemioterapią, co potwierdzono w ramach przeglądu systematycznego i metaanalizy randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PD-1 i PD-L1 z docetaksem u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, gdzie wykazano, że stosowanie immunoterapii wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego (OR: 0,19; 95% CI: 0,12–0,30). [48]

Nadal istnieją jednak obawy dotyczące bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście działań niepożądanych związanych z odpowiedzią immunologiczną (ang. *immune related adverse events*, irAE), które różnią się nasileniem i mogą dotyczyć różnych układów narządowych oraz są istotnym aspektem leczenia przerzutowego NDRP za pomocą ICI, ponieważ wpływają zarówno na wyniki leczenia, jak i jego przebieg.

Zmienność działań niepożądanych irAE w zależności od zastosowanego ICI dodatkowo komplikuje ich leczenie. Zrozumienie spektrum, częstości występowania oraz nasilenia irAE związanych z poszczególnymi lekami ICI jest kluczowe dla optymalizacji strategii oraz poprawy wyników leczenia i skutecznego zarządzania potencjalnymi skutkami ubocznymi. [51]

Retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę związku między wystąpieniem istotnych klinicznie irAE a całkowitym przeżyciem wykazało, że pacjenci, u których wystąpiły irAE, mieli istotnie wyższą medianę OS (23,7 miesiąca) w porównaniu z pacjentami bez irAE (9,8 miesiąca). Jednak wystąpienie irAE, które często wymaga opóźnień w podaniu leczenia, przerwania leczenia lub zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, zwiększa obciążenie kliniczne, wymagając ścisłego monitorowania interwencji. Do najczęściej obserwowanych irAE należały zapalenie płuc, zapalenie skóry i zapalenie jelita grubego, przy czym zapalenie płuc występowało u 27,6% pacjentów. Odsetek hospitalizacji dla wszystkich ocenianych leków (niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab) wynosił 11%. [50]

Tabela 9. Najczęstsze działania niepożądane związane z odpowiedzią immunologiczną [50]

Lek	Trzy najczęstsze działania niepożądane związane z odpowiedzią immunologiczną
Nivolumab	Zapalenie skóry (8,2%), zapalenie płuc (7,5%) oraz zapalenie jelita grubego (5,4%)
Pembrolizumab	Zapalenie płuc (11,8%), zapalenie skóry (7,8%) oraz zapalenie jelita grubego (5,3%)
Atezolizumab	Zapalenie płuc (11,1%)

Spółeczne obciążenie chorobą

Brak opcji terapii prowadzących do wyleczenia pacjenta z przerzutowym NDRP stawia przed każdą nową terapią dwa główne cele: wydłużenie przeżycia oraz optymalizację jakości życia. Jest to szczególnie istotne, ponieważ pacjenci z zaawansowanym NDRP często doświadczają niskiej przeżywalności, dużego obciążenia objawami oraz toksycznych skutków ubocznych terapii. [55]

Dane z europejskiego badania opublikowanego w 2022 roku, które analizowało postrzeganie obciążenia chorobą, leczenia i oczekiwań wobec przyszłości, wykazały, że niezależnie od stadium choroby, NDRP wywiera istotny wpływ na pacjentów — wywołując lęk i niepokój oraz ograniczając aktywność fizyczną. Jedna czwarta respondentów, zgłosiła również poważny wpływ choroby na finanse gospodarstwa domowego [56].

Jakość życia (QoL) zgłaszana przez pacjentów jest niższa niż wartości referencyjne dla populacji ogólnej. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzone wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP w krajach europejskich (Francja, Niemcy i Włochy), wykazało, że średni wynik EQ-5D-3L wynosił 0,67 (SD 0,31), a średni wynik EQ-5D VAS wynosił 57,4 (SD 18,1). Co najmniej 40% pacjentów w stadium III i IV zgłaszało umiarkowane lub poważne problemy we wszystkich pięciu obszarach: mobilność (53,8%), samoobsługa (40,7%), codzienne aktywności (59,6%), ból/dyskomfort (71,9%) oraz lęk/depresja (64,2%) [52].

Ocena jakości życia za pomocą narzędzia Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) wykazała, że średni wynik dla pacjentów z przerzutowym NDRP bez mutacji EGFR/ALK wynosił 62,8 (SD 15,5), co stanowiło zauważalnie niższe wyniki niż wartość referencyjna dla populacji USA wynosząca 80,1. Wyniki różniły się między krajami — od 57,4 (SD 17,4) we Francji do 65,1 (SD 15,41) w Niemczech. [58]

Średni wynik w podskali FACT-Lung Cancer wynosił 80,0 (SD 18,8), przy wartościach od 72,7 (SD 21,4) we Francji do 83,0 (SD 18,2) w Niemczech [58].

Zaobserwowano również statystycznie istotne różnice we wszystkich czterech obszarach skali WPAI:GH (Work Productivity and Activity Impairment – Upośledzenie produktywności pracy i aktywności) w podgrupach według statusu sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (wszystkie $p < 0,05$), co wskazuje na tendencję do pogarszania się upośledzenia wraz ze spadkiem ECOG-PS. [52]

Tabela 10. Podsumowanie wyników skali WPAI:GH u pacjentów z rakiem płuca (N=1030) [52]

Skala WPAI:GH scale	Wynik, średnia (SD), p		
	ECOG-PS 0	ECOG-PS 3/4	p
% utraconego czasu pracy	11.9%	27.2%	0.0255^
% ograniczenia wydajności podczas pracy	24.5%	60.0%	0.0026^
% całkowitego ograniczenia wydajności zawodowej	28.7%	81.2%	0.0005^
% całkowitego ograniczenia wydajności zawodowej	37.1%	73.6%	<0.0001^

Wraz z postępem choroby pacjenci z NDRP doświadczają pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) [59]. Dane wskazują, że wartość EQ-5D była niższa u pacjentów z progresją choroby w porównaniu do osób bez progresji (odpowiednio 0,58 vs. 0,70). Do pogorszenia HRQoL przyczyniają się obecność bólu i/lub dyskomfortu, jak również lęk oraz trudności w wykonywaniu codziennych czynności [57].

Pacjenci z zaawansowanym NDRP zmagają się z dużym obciążeniem objawowym, które nasila się z czasem, szczególnie w ostatnich czterech miesiącach życia [59]. Dane z dwóch randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących chemioterapii pierwszej linii u pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV wykazała, że średnia zmiana w globalnej jakości życia między okresem 9–12 miesięcy a ostatnimi 3 miesiącami wynosiła 20 punktów ($p < 0,01$). Inne obszary, w których odnotowano istotne pogorszenie (24–25 punktów) w tym samym okresie, to funkcjonowanie fizyczne, społeczne, rola społeczna oraz ból. W ostatnim miesiącu życia tempo pogorszenia niemal się potroiło. W przypadku funkcjonowania fizycznego bólu, utraty apetytu, zmęczenia

i duszności pogorszenie było stosunkowo powolne (1–2 punkty/miesiąc) aż do 4 miesięcy przed śmiercią. Następnie nastąpiło przyspieszenie, a w ostatnich 2 miesiącach życia zaobserwowano bardzo szybkie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, zmęczenia i duszności (10–14 punktów/miesiąc) [49].

Obciążenie opiekunów

Opieka nad pacjentami z NDRP w stadium IV wiąże się z istotnym obciążeniem dla opiekunów i członków rodzin. Dane z badania z rzeczywistej praktyki, łączącego czynniki kliniczne pacjentów z poziomem obciążenia opiekunów, wskazują na wyraźny związek między pogarszającym się stanem sprawności pacjentów (ocenianym według skali ECOG-PS) a nasileniem ograniczeń aktywności oraz obciążeniem opiekunów. [50]

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w jakości życia opiekunów mierzonej za pomocą EQ-5D-5L, pomiędzy podgrupami pacjentów o różnym stanie sprawności ($p = 0,0072$), choć nie wykazano jednoznacznego trendu zależności pomiędzy wartościami ECOG-PS a użytecznością opiekunów. [50]

Ograniczenie aktywności opiekunów różniło się znacząco pomiędzy grupami pacjentów: 52,8% w grupie ECOG-PS 3/4 w porównaniu do 20,6% w grupie ECOG-PS 0 ($p < 0,0001$). Spadek sprawności pacjenta był silnie powiązany ze wzrostem obciążenia opiekuna oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji – odsetek opiekunów z objawami depresji wzrastał z 53,8% (ECOG-PS 0) do 88,0% (ECOG-PS 3/4). [50]

Problemy związane z lękiem i depresją zgłaszało 34,8% opiekunów pacjentów z ECOG-PS 0, natomiast w grupie ECOG-PS 3/4 odsetek ten wzrastał do 66,7% ($p = 0,0150$). Dodatkowo, obecność współistniejących schorzeń u pacjentów, takich jak zaburzenia lękowo-depresyjne (36,0 vs 29,9; $p = 0,0006$) oraz rozedma płuc (35,8 vs 30,7; $p = 0,0323$), przyczyniała się do zwiększenia obciążenia opiekunów. [50]

Obciążenie ekonomiczne

Przerzutowy NDRP stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów oraz systemów opieki zdrowotnej, które dotyczy zarówno kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich [58, 59] i obejmuje utracone wynagrodzenie, koszty wizyt lekarskich, wydatki na leki wspomagające łagodzenie objawów lub leczenie bólu, a także dodatkowe koszty związane z opieką nad dziećmi, prowadzeniem gospodarstwa domowego i transportu.

Utrata produktywności niewątpliwie wpływa na możliwości zarobkowe zarówno pacjenta, jak i opiekuna, natomiast koszty ponoszone przez pacjenta wzrastają wraz z postępem choroby. [59] Dane z USA wykazały zwiększoną absencję w pracy u pacjentów oraz znaczną utratę produktywności u opiekunów. Po diagnozie pacjenci pracowali jedynie przez 51% godzin, które przepracowywali przed diagnozą, a opiekunowie pacjentów z NDRP pracowali przez 61% godzin w porównaniu do okresu przed diagnozą. [60]

4. Aktualne postępowanie medyczne

Podejście do leczenia NDRP ewoluowało w ostatnich latach. Jednak w związku z tym, że nie istnieje skuteczne leczenie prowadzące do wyleczenia przerzutowego NDRP, głównymi celami terapii są wydłużenie przeżycia, łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia. [4, 5]

Leczenie systemowe, w tym terapie celowane, immunoterapia oraz chemioterapia, odgrywają kluczową rolę w postępowaniu z NDRP. [4, 5, 1] Strategia leczenia zależy od wielu czynników, takich jak typ histologiczny, profil genetyczny, ogólny stan zdrowia pacjenta, zakres i lokalizacja przerzutów oraz indywidualne preferencje. W celu poprawy przeżywalności prowadzone są poszukiwania nowych terapii, które zwiększają całkowity czas przeżycia i charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. [4, 5, 1]

W celu poprawy przeżycia i jakości życia pacjentów, trwają nieustanne poszukiwania nowych terapii, które nie tylko wydłużają życie całkowite, ale również charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa [3].

4.1. Przegląd wytycznych klinicznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących wytycznych postępowania klinicznego, przeprowadzono wyszukiwanie w najważniejszych bazach informacji medycznej, stronach towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu NDRP, do dnia 1 czerwca 2026 roku.

Zgodnie z wnioskowaną populacją docelową w analizie uwzględniono rekomendacje dotyczące I linii (1L) leczenia pacjentów z przerzutowym NDRP bez mutacji kierunkowych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 dokumentów – kluczowych wytycznych, rekomendacji klinicznych i stanowisk ekspertów:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2025 roku [1]
- European Society For Medical Oncology (ESMO) 2023, wersja v1.2 ze stycznia 2025 roku [4, 5]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wersja 5.2026 z marca 2026 roku [25]
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), wersja 2023.3, zaktualizowana w 2026 [26, 27]
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2024 roku (wersja z lutego 2026) [28]
- German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) 2025. [30]

Ścieżka leczenia u chorych z przerzutowym NDRP jest określana na podstawie typu guza oraz obecności lub braku zmian onkogennych (mutacji). Profilowanie molekularne jest niezbędne do identyfikacji pacjentów z obecnością lub brakiem czynników onkogennych przed rozpoczęciem leczenia 1L, w tym testowania mutacji genu EGFR, rearanżacji ALK, rearanżacji ROS1, mutacji BRAF, mutacji KRAS, mutacji z pominięciem eksonu MET, rearanżacji RET, ekspresji PD-L1 oraz innych zmian genetycznych. [47] Dodatkowo, klasyfikacja histologiczna na raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego również wpływa na wybór terapii. [4, 23]

W przypadku nowo rozpoznanego przerzutowego NDRP bez mutacji kierunkowych, wybór terapii zależy od stanu sprawności według skali ECOG oraz poziomu ekspresji PD-L1. Leczenie systemowe powinno być oferowane wszystkim pacjentom ze sprawnością ECOG w zakresie 0–2. Zakres dostępnych opcji terapeutycznych zależy od obecności lub braku przeciwwskazań do immunoterapii. U pacjentów z rozpoznaną chorobą oligoprzerzutową zaleca się wdrożenie radykalnego leczenia miejscowego w połączeniu z terapią

Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza problemu decyzyjnego

systemową. Pacjentom ze sprawnością ECOG 3–4 zaleca się wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą (paliatywną). [4, 5]

Immunoterapia onkologiczna z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych reakcji immunologicznej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami, stanowi pierwszy wybór w podejściu terapeutycznym u pacjentów bez przeciwwskazań do immunoterapii. [4, 5, 1]

Poziom ekspresji PD-L1 determinuje zalecaną ścieżkę leczenia zgodnie z wytycznymi ESMO, NCCN oraz krajowymi rekomendacjami. [4, 5, 1, 1]

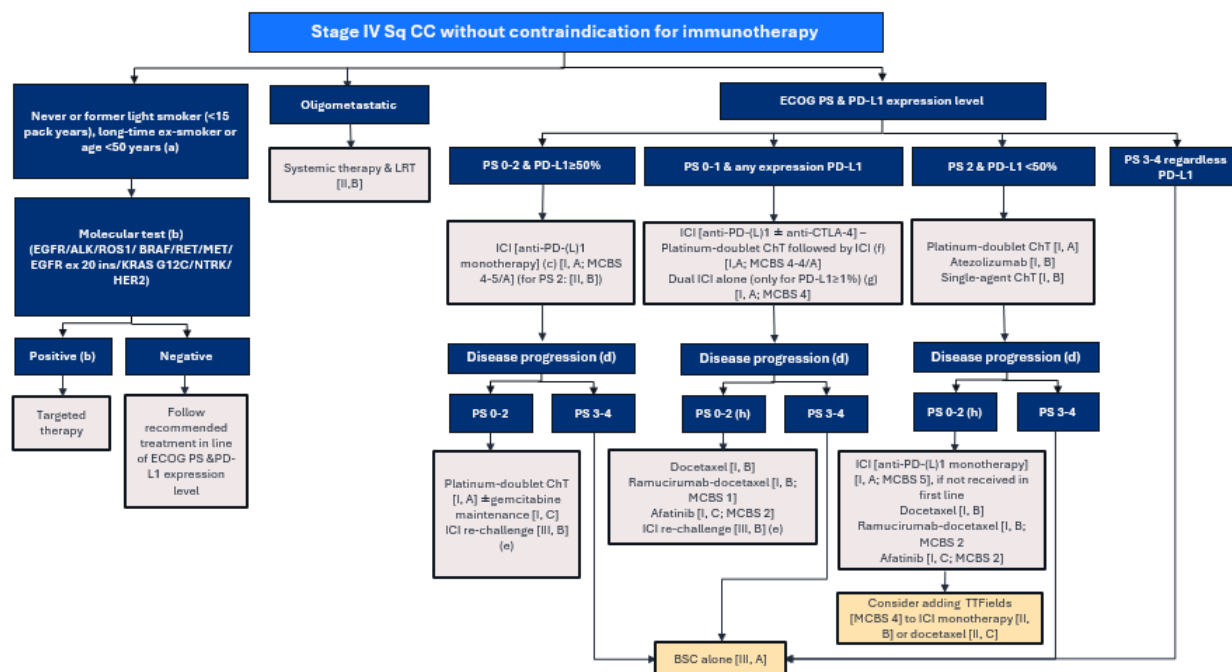
Inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab) są zalecane jako leczenie 1L u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, gdy ekspresja PD-L1 wynosi 50% lub więcej [4, 5, 1].

Immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią (najczęściej opartą na platynie) jest rekomendowana u pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. [4, 5]

Sugemalimab (Cejemly) został uwzględniony w aktualizacji wytycznych ESMO, wersja 1.2 ze stycznia 2025 r. [4, 5]. Sugemalimab jest rekomendowany w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie (w tym chemioterapia z podwójnym schematem platynowym dla raka płaskonabłonkowego) jako opcja leczenia pierwszego rzutu (1L) dla NDRP, obejmującego zarówno typ płaskonabłonkowy, jak i niepłaskonabłonkowy. Zalecenie to dotyczy pacjentów ze sprawnością PS 0-1, niezależnie od statusu PD-L1, pod warunkiem braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów punktów kontrolnych. [4, 5]

Poniżej przedstawiono algorytmy postępowania według wytycznych ESMO 2023 v.1.2 ze stycznia 2025 [4, 5]:

Rysunek 7. Algorytm leczenia w pierwszej linii chorych na płaskonabłonkowego (ang. Squamous, Sq) przerzutowego NDRP, bez przeciwwskazań do immunoterapii, uwzględniający stan sprawności według skali ECOG oraz poziom ekspresji PD-L1 (zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, wersja 1.2 – styczeń 2025) [4, 5]



BSC - najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care); ChT – chemioterapia; CTLA-4 – antygen 4 związany z limfocytami T cytotoksycznymi; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (skala sprawności ogólnej pacjenta); ICI – inhibitor punktu kontrolnego

Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza problemu decyzyjnego

reakcji immunologicznej; LRT – radykalne leczenie miejscowe; MCBS – Skala ESMO oceny klinicznej korzyści terapeutycznej (Magnitude of Clinical Benefit Scale); mNSCLC – przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca; NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca; PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki 1; PS – stan sprawności (Performance Status); Sq CC – rak płaskonabłonkowy; TC – komórka nowotworowa; TTField – pole leczenia nowotworów (Tumour Treating Field)

a Palacz = osoba paląca dowolny rodzaj tytoniu; osoba nigdy niepaląca = mniej niż 100 papierosów w ciągu całego życia.

b Zobacz wytyczne ESMO dotyczące mNSCLC zależnego od onkogenów w zakresie testowania MET/EGFR ex20ins/KRAS/NTRK/HER2, niezbędnego do wyboru terapii drugiej linii oraz uzasadnienia decyzji dotyczącej chemioterapii opartej na platynie, monoterapii immunologicznej lub terapii skojarzonej.

c Dla atezolizumabu: PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach nowotworowych lub $\geq 10\%$ na komórkach odpornościowych naciekających guz.

d W przypadku oligoprogresji należy rozważyć leczenie miejscowe i kontynuację terapii systemowej.

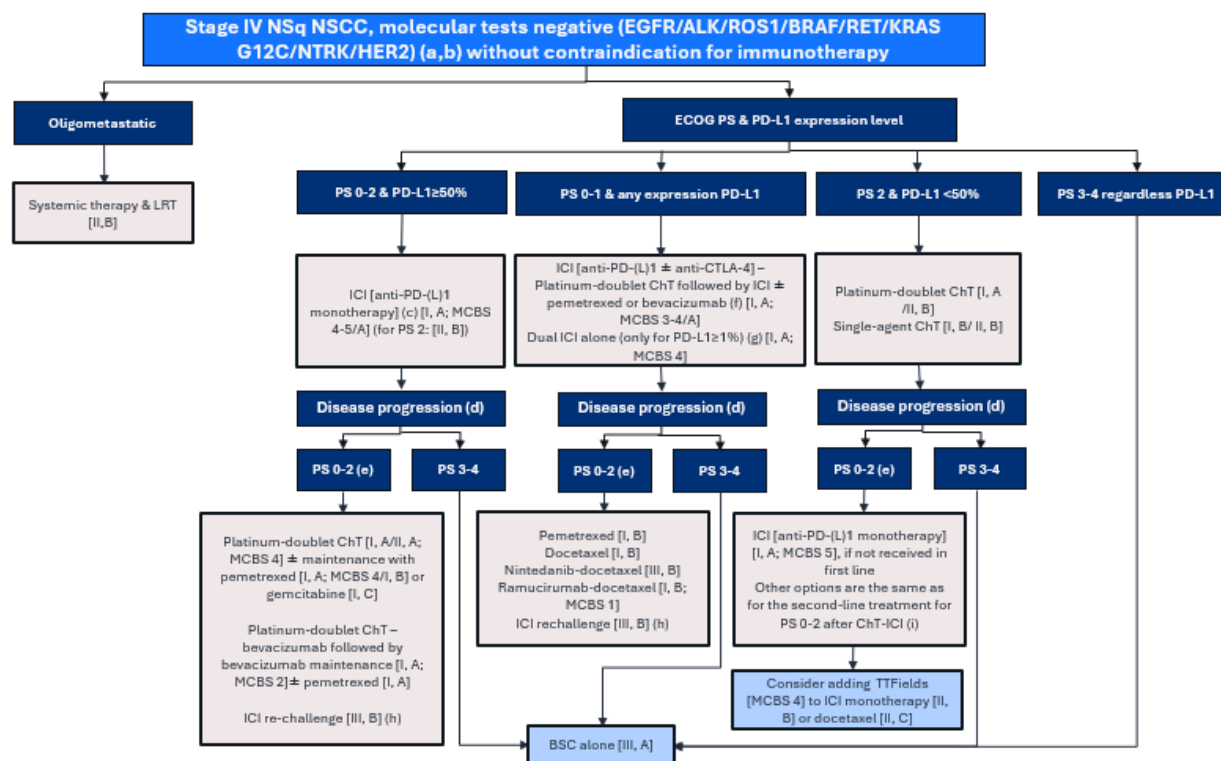
e Ponowne zastosowanie terapii PD-L1 może być rozważone, jeśli ICI zostało wcześniej przerwane, ale nie w przypadku progresji choroby lub ciężkiej toksyczności.

f Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zatwierdzony przez FDA, a EMA zatwierdziła stosowanie u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach nowotworowych.

g Zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA.

h Wybór rodzaju chemioterapii zależy również od leczenia zastosowanego w pierwszej linii.

Rysunek 8. Algorytm leczenia w pierwszej linii chorych na niepłaskonabłonkowego (ang. Non-Squamous, NSq) przerzutowego NDRP, bez przeciwwskazań do immunoterapii, uwzględniający stan sprawności według skali ECOG oraz poziom ekspresji PD-L1 (zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, wersja 1.2 – styczeń 2025) [4, 5]



BSC - najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care); ChT – chemioterapia; CTLA-4 – antygen 4 związany z limfocytami T cytotoksycznymi; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (skala sprawności ogólnej pacjenta); ICI – inhibitor punktu kontrolnego reakcji immunologicznej; LRT – radykalne leczenie miejscowe; MCBS – Skala ESMO oceny klinicznej korzyści terapeutycznej (Magnitude of Clinical Benefit Scale); NSq CC – rak niepłaskonabłonkowy; mNSCLC – przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca; NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca; PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki 1; PS – stan sprawności (Performance Status); TC – komórka nowotworowa; TTField – pole leczenia nowotworów (Tumour Treating Field)

a Zobacz wytyczne ESMO dotyczące mNSCLC zależnego od onkogenów w zakresie testowania MET/EGFR ex20ins/KRAS/NTRK/HER2, niezbędnego do wyboru terapii drugiej linii oraz uzasadnienia decyzji dotyczącej chemioterapii opartej na platynie, monoterapii immunologicznej lub terapii skojarzonej.

b W przypadku pozytywnego wyniku testu molekularnego, należy odnieść się do wytycznych ESMO dotyczących mNSCLC zależnego od onkogenów.

c Dla atezolizumabu: PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach nowotworowych lub $\geq 10\%$ na komórkach odpornościowych naciekających guz.

- d W przypadku oligoprogresji należy rozważyć leczenie miejscowe i kontynuację terapii systemowej.
e Wybór rodzaju chemioterapii zależy również od leczenia zastosowanego w pierwszej linii.
f Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zatwierdzony przez FDA, a EMA zatwierdziła stosowanie u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach nowotworowych.
g Zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA.
h Ponowne zastosowanie terapii PD-L1 może być rozważone, jeśli ICI zostało wcześniej przerwane, ale nie w przypadku progresji choroby lub ciężkiej toksyczności.

Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych klinicznych oraz stanowisk ekspertów dotyczących postępowania terapeutycznego w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP bez mutacji kierunkowych przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 11. Wytyczne kliniczne dotyczące zaawansowanego lub przerzutowego NDRP bez mutacji kierunkowych

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2025, Poland [1]	- U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego [I, A] - U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym [III, B]	
	PD-L1 $\geq 50\%$	- Monoterapia: pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. [I, A] - Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu [I, A]
	PD-L1 $< 50\%$	Pembrolizumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab lub durwulumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT lub CHT (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, lub CHT jednolekową [I, A]
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023, Europa v1.2 (2025) [4, 5]	Ogólne zalecenia dotyczące choroby zaawansowanej i przerzutowej - Strategia leczenia powinna uwzględniać typ histologiczny, profil molekularny, wiek, stan sprawności, choroby współistniejące oraz preferencje pacjenta [IV, A]. - Leczenie systemowe powinno być proponowane wszystkim pacjentom w stopniu IV z stanem sprawności 0–2 [I, A]. - Na każdym etapie NDRP należy zdecydowanie zachęcać do zaprzestania palenia tytoniu; poprawia to rokowanie [II, A]. - Strategia leczenia pacjentów z chorobą oligoprzerzutową powinna być omawiana z wyprzedzeniem na wielodyscyplinarnym konsylium onkologicznym [IV, A]. - Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP, niezależnie od linii leczenia [I, A]. - Wczesne wdrożenie opieki paliatywnej jest zalecane równolegle ze standardową opieką onkologiczną [I, A].	
	Stopień IV raka niepłaskonabłonkowego po negatywnych wynikach badań molekularnych i bez przeciwwskazań do immunoterapii	
	Stan sprawności 0-1, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	- Preferowane opcje obejmują leczenie skojarzone chemioterapii opartej na platynie z ICI anty-PD-(L)1, zamiast samej chemioterapii opartej na platynie [I, A]. - ICI [anty-PD-(L)1 $\pm$ anty-CTLA-4] + chemioterapia oparta na platynie, a następnie kontynuacja ICI $\pm$ pemetreksed lub bewacyzumab: - Opcje leczenia w pierwszej linii (1L): pembrolizumab + pemetreksed + ChT oparta na platynie [I, A], atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna [I, A], atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel [I, A], cemiplimab + ChT oparta na platynie (z podtrzymaniem pemetreksedem) [I, A; zatwierdzone przez EMA dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach nowotworowych]; sugemalimab + chemioterapia oparta na platynie [I, A]

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
		○ Opcje niezależne od typu histologicznego: niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii platynowej [I, A], durwalumab + tremelimumab + chemioterapia platynowa [I, A] ▪ Podwójna immunoterapia (jeśli PD-L1 $\geq 1\%$): niwolumab + ipilimumab, niezależnie od typu histologicznego [I, A; niezatwierdzone przez EMA] 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 można je zakończyć po upływie tego okresu [I, A]. Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie leczenie podtrzymujące niwolumabem–ipilimumabem powinno być zakończone po 2 latach [I, A].
	Stan sprawności 0-2, PD-L1 $\geq 50\%$	▪ Standardem leczenia w pierwszej linii u pacjentów z stanem sprawności 0–1 jest monoterapia ICI: pembrolizumab [I, A], atezolizumab (również przy ekspresji PD-L1 $\geq 10\%$ na komórkach odpornościowych) [I, A], cemiplimab [I, A] ▪ Monoterapia ICI może być rozważana u pacjentów z stanem sprawności 2 [II, B]. Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥ 2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B]. ▪ Alternatywy dla monoterapii anty-PD-(L)1 u pacjentów z PS 0–1: niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii platynowej, tislelizumab + pemetreksed + chemioterapia platynowa (dla niepłaskonabłonkowego NDRP), durwalumab + tremelimumab + chemioterapia [IV, B]. Monoterapia ICI nie jest zalecana u pacjentów z guzami o ekspresji PD-L1 $<50\%$ ani u osób nigdy niepalących [I, D]. 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 można je zakończyć po upływie tego okresu [I, A]. Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie leczenie podtrzymujące niwolumabem–ipilimumabem powinno być zakończone po 2 latach [I, A].
	Stan sprawności 2, PD-L1 $<50\%$	▪ Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥ 2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B] ▪ Chemioterapia oparta na platynie (platinum-doublet) powinna być rozważana u pacjentów kwalifikujących się do leczenia (karboplatyna – preferowana [I, A], pemetreksed – preferowany [II, A]) z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w przypadku poprawy stanu sprawności do PS 0–1 (ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP) ▪ Alternatywą jest monochemioterapia (pojedynczy lek cytotoksyczny): gemcytabina [II, B], winorelbina [II, B], docetaksel [I, B], pemetreksed [II, B] (ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP) Chemioterapia skojarzona z immunoterapią (ChT–ICI) nie może być zalecana u pacjentów z PS 2, ponieważ nie została oceniona w tej grupie pacjentów.
	Stan sprawności 3-4, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	▪ Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥ 2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B]. ▪ Pacjentom ze stanem sprawności PS 3–4 należy zaproponować BSC [III, A].
Stopień IV raka płaskonabłonkowego po negatywnych wynikach badań molekularnych i bez przeciwwskazań do immunoterapii		

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
	Stan sprawności 0-1, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1	- Preferowane opcje obejmują leczenie skojarzone chemioterapii opartej na platynie z ICI anty-PD-(L)1, zamiast samej chemioterapii opartej na platynie [I, A]. - ICI [anty-PD-(L)1 ± anty-CTLA-4] + chemioterapia oparta na platynie, a następnie kontynuacja ICI: - Pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel [I, A] lub cemiplimab + chemioterapia oparta na platynie [I, A; zatwierdzone przez EMA dla pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% w komórkach nowotworowych] lub sugemalimab + chemioterapia oparta na platynie [I, A], tislelizumab + karboplatyna + paklitaksel [I, A] - Opcje niezależne od typu histologicznego: niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii opartej na platynie [I, A] lub durwalumab + tremelimumab + ChT oparta na platynie [I, A] - Podwójna immunoterapia (jeśli PD-L1 ≥1%): niwolumab + ipilimumab, niezależnie od typu histologicznego [I, A; niezatwierdzone przez EMA] 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 można je zakończyć po upływie tego okresu [I, B]. Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie leczenie podtrzymujące z użyciem niwolumabu i ipilimumabu powinno zostać zakończone po 2 latach [I, A].
	Stan sprawności 0-2, PD-L1 ≥50%	- Standardem leczenia w pierwszej linii u pacjentów z stanem sprawności 0-1 jest monoterapia ICI: pembrolizumab [I, A], atezolizumab (również przy ekspresji PD-L1 ≥10% na komórkach odpornościowych) [I, A], cemiplimab [I, A] - Monoterapia ICI może być rozważana u pacjentów ze stanem sprawności 2 [II, B]. Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B]. - Alternatywy dla monoterapii anty-PD-(L)1 u pacjentów z PS 0-1: niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii platynowej, tislelizumab + pemetreksed + chemioterapia platynowa (dla niepłaskonabłonkowego NDRP), durwalumab + tremelimumab + chemioterapia [IV, B]. Monoterapia ICI nie jest zalecana u pacjentów z guzami o ekspresji PD-L1 <50% ani u osób nigdy niepalących [I, D]. 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 można je zakończyć po upływie tego okresu [I, A]. Ze względu na ryzyko toksyczności, szczególnie leczenie podtrzymujące z użyciem niwolumabu i ipilimumabu powinno zostać zakończone po 2 latach [I, A].
	Stan sprawności 2, PD-L1 <50%	- Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B]. - Alternatywą jest monochemioterapia (pojedynczy lek cytotoksyczny): gemcytabina [II, B], winorelbina [II, B], docetaksel [I, B], pemetreksed [II, B] (ograniczone do niepłaskonabłonkowego NDRP) - Chemioterapia skojarzona z immunoterapią (ChT-ICI) nie może być zalecana u pacjentów z PS 2, ponieważ nie została oceniona w tej grupie pacjentów.
	Stan sprawności 3-4, niezależnie od poziomu	- Monoterapia atezolizumabem może być rozważana u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynie z powodu PS ≥2 lub wieku >70 lat z chorobami współistniejącymi, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [I, B]. - Pacjentom ze stanem sprawności PS 3-4 należy zaproponować BSC [III, A].

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
	ekspresji PD-L1	
	Algorytm leczenia pierwszego rzutu u osób starszych z zaawansowanym NDRP	
	- Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów w podeszłym wieku z dobrą sprawnością ogólną (PS) i odpowiednią funkcją narządów są podobne do zaleceń dla ogólnej populacji, chociaż korzyść z terapii skojarzonej chemioterapii z immunoterapią (ChT-ICI) jest niejasna u pacjentów w wieku ≥ 75 lat [III, A]. - Toksyczność schematów z podwójną platyną powinna być omówiona z pacjentem; jednak karboplatyna jest preferowaną opcją, jeśli toksyczność jest uznana za akceptowalną [I, A]. - Dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia podwójną chemioterapią, opcją jest monoterapia atezolizumabem [I, B]. Alternatywą jest chemioterapia pojedynczym lekiem [I, B]. <i>Wyjaśnienie poziomów wiarygodności dowodów oraz stopni rekomendacji znajdują się pod tabelą.</i>	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024, UK (wersja z lutego 2026) [1]	Zalecane opcje leczenia początkowego w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP	
	PD-L1 $\geq 50\%$	- Pembrolizumab - Atezolizumab - Pembrolizumab + pemetrexed + platinum ChT
	PD-L1 $< 50\%$	- ChT podwójna oparta na platynie - Pemetrexed + cisplatyna - Pemetrexed + karboplatyna - Atezolizumab + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel - Pembrolizumab + pemetrexed + ChT oparta na platynie
	Zalecane opcje leczenia początkowego w zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP	
	PD-L1 $\geq 50\%$	- Pembrolizumab - Atezolizumab - Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (jedynie w sytuacji wymagającej pilnej interwencji klinicznej)
	PD-L1 $< 50\%$	- ChT podwójna oparta na platynie - Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel
German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) 2025, Niemcy [30]	PD-L1 $\geq 50\%$	- Atezolizumab* OR - Cemiplimab* OR - Pembrolizumab* *jeśli kwalifikuje się do immunoterapii i nie występują istotne przeciwwskazania lub - ICI + ChT (przeciwciało anti-PD1/PD-L1 i ChT, zróżnicowana w zależności od histologii)
	Rak niepłaskonabłonkowy	
	PD-L1 $\geq 50\%$	Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i ChT oparta na platynie
	PD-L1 $\geq 1\%$	Cemiplimab w skojarzeniu z ChT opartą na platynie
	Niezależnie od statusu PD-L1	- Atezolizumab, lub - Durwalumab + tremelimumab, lub - Niwolumab + ipilimumab, lub - Pembrolizumab każdorazowo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
	Rak płaskonabłonkowy	
	PD-L1 $\geq 1\%$	▪ Cemiplimab w skojarzeniu z ChT opartą na platynie
	Niezależnie od statusu PD-L1	▪ Durwalumab + tremelimumab, lub ▪ Niwolumab + ipilimumab, lub ▪ Pembrolizumab, lub ▪ Tislelizumab każdorazowo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie
	Niekwalifikujący się do terapii opartej na platynie	▪ Atezolizumab, lub ▪ Chemioterapia bez zastosowania związków platyny
	Znacznie obniżona ogólna kondycja oraz istotne choroby współistniejące	Indywidualna koncepcja terapeutyczna dla pacjenta, w tym opieka paliatywna
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 5.2026, Marzec 2026 USA [1]	Rak gruczolowy, wielkokomórkowy lub NDRP niesklasyfikowany inaczej	
	Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$ ^{a,b} , stan sprawności 0-2	Preferowane: ▪ Pembrolizumab (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1) ▪ Atezolizumab (kategoria 1) ▪ Cemiplimab-rwlc (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + cemiplimab-rwlc (kategoria 1)
		Inne zalecane: ▪ Karboplatyna + paklitaksel + atezolizumab^{c,f} + bewacyzumab^{c,f} + (kategoria 1) ▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + atezolizumab^g ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel + cemiplimab-rwlc + (kategoria 1) ▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl + (kategoria 2B) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + durwalumab + tremelimumab-actl + (kategoria 2B)
		Przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Ipilimumab + niwolumab (kategoria 1)
	Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$, stan sprawności (3-4) ^e	▪ Najlepsza opieka wspomagająca ▪ Atezolizumab (stan sprawności 3)
	Ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$	Preferowane: ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + cemiplimab-rwlc (kategoria 1)

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
	49% ^{a,b} , stan sprawności (0-2)	Inne zalecane: ▪ Karboplatyna + paklitaksel + atezolizumab + bewacyzumab (kategoria 1) ▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + atezolizumab ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + ipilimumab ++ niwolumab (kategoria 1) ▪ Ipilimumab + niwolumab + (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1) ▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1) Przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Pembrolizumab (kategoria 2B)h
	Ekspresja PD-L1 TPS≥1-49%, stan sprawności (3-4) ^g	▪ Najlepsza opieka wspomagająca ▪ Atezolizumab (stan sprawności 3)
	Rak płaskonabłonkowy	
	Ekspresja PD-L1 TPS≥50%, stan sprawności (0-2)	Preferowane: ▪ Pembrolizumab (kategoria 1) ▪ (Paklitaksel związany z albuminą lub paklitaksel) + karboplatyna + pembrolizumab (kategoria 1) ▪ Atezolizumab (kategoria 1) ▪ Cemiplimab-rwlc (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel + cemiplimab-rwlc + (kategoria 1) Inne zalecane: ▪ Karboplatyna + paklitaksel + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1) ▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 2B) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina + durwalumab + tremelimumab-actl + (kategoria 2B) Przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Ipilimumab + niwolumab (kategoria 1)
	Ekspresja PD-L1 TPS≥50%, stan sprawności (3-4) ^g	▪ Najlepsza opieka wspomagająca ▪ Atezolizumab (stan sprawności 3)
	Ekspresja PD-L1 TPS≥1-49% ^{a,b} , stan sprawności (0-2)	Preferowane: ▪ (Paklitaksel związany z albuminą lub paklitaksel) + karboplatyna + pembrolizumab (kategoria 1) ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + paklitaksel + cemiplimab-rwlc (kategoria 1) Inne zalecane: ▪ Karboplatyna + paklitaksel + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1) ▪ Ipilimumab + niwolumab (kategoria 1)

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
		▪ Paklitaksel związany z albuminą + karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl ▪ (Karboplatyna lub cisplatyna) + gemcytabina + durwalumab + tremelimumab-actl ▪
	Przydatne w pewnych okolicznościach: ▪ Pembrolizumab (kategoria 2B)	
	Ekspresja PD-L1 TPS$\geq$1-49%, stan sprawności (3-4)[§]	▪ Najlepsza opieka wspomagająca ▪ Atezolizumab (stan sprawności 3)
American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023, zaktualizowana w 2025, wersja 2026.3.1 USA [26, 27]	Rak niepłaskonabłonkowy	
	Ekspresja PD-L1, TPS $\geq$ 50%	▪ Lekarze powinni zastosować jeden z następujących inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii: ○ Pembrolizumab lub cemiplimab lub atezolizumab. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna) ▪ Inne schematy skojarzone, które można rozważyć w wybranych przypadkach: ○ Pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Atezolizumab + karboplatyna + (nab)-paklitaksel ± bewacyzumab (przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu). (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii opartej na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Retifanlimab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○
	Ekspresja PD-L1, TPS $\geq$ 1-49%	▪ Lekarze powinni zastosować jeden z następujących schematów łączących inhibitor punktów kontrolnych i chemioterapię: ○ Pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ○ Cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ▪ Inne schematy skojarzone, które mogą być oferowane w wybranych przypadkach, obejmują ○ Atezolizumab + karboplatyna + (nab)-paklitaksel ± bewacyzumab (przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu). (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa)

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
		○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Retifanlimab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Pembrolizumab w monoterapii może być stosowany u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego lub go odrzucają. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa)
	Nieznany lub negatywny poziom ekspresji PD-L1 TPS <1%	• Lekarze mogą zastosować jeden z następujących schematów: ○ Pembrolizumab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Cemiplimab + karboplatyna + pemetreksed. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Atezolizumab + karboplatyna + (nab)-paklitaksel ± bewacyzumab (przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu). (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Retifanlimab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa)
	Rak płaskonabłonkowy	
	Ekspresja PD-L1, TPS ≥ 50%	▪ Lekarze powinni zaoferować leczenie inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii: ○ Pembrolizumab lub cemiplimab lub atezolizumab. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna) ▪ Inne schematy skojarzone, które mogą być oferowane w wybranych przypadkach, obejmują: ○ Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel) lub cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○
	Ekspresja PD-L1, TPS ≥ 1-49%	▪ Lekarze powinni zaoferować jeden z następujących schematów ○ Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel). (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ○ Cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na platynie.

Wytyczne/ Organizacja, rok, państwo	Kluczowe rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	
		(jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Pembrolizumab w monoterapii może być stosowany u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego lub je odrzucają. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa)
	Nieznany lub negatywny poziom ekspresji PD-L1 TPS <1%	▪ Lekarze mogą zastosować: ○ Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel (lub nab-paklitaksel). (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Cemiplimab + karboplatyna + paklitaksel. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab plus dwa cykle chemioterapii opartej na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Niwolumab i ipilimumab. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○ Durwalumab i tremelimumab plus chemioterapia oparta na platynie. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa) ○

i inne opcje to pemetreksed (jeśli nie był stosowany w pierwszej linii) [I, B], docetaksel [I, B], nintedanib–docetaksel [II, B], ramucirumab–docetaksel [I, B; MCBS 1].

PTOK - 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; **Kategorie rekomendacji:** A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — Wskazania określone indywidualnie

ESMO - Poziomy dowodów (Levels of Evidence): I — Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II — Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) albo metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność; III — Prospektywne badania kohortowe; IV — Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola; V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. **Stopnie zaleceń (Grades of Recommendation):** A — Silne dowody skuteczności i istotną korzyścią kliniczną; zdecydowanie zalecane; B — Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane; C — Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka czywad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalne; D — Umiarkowane dowody przeciw skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik; ogólnie niezalecane; E — Silne dowody przeciw skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik; nigdy niezalecane.

NCCN: Siła rekomendacji: Kategoria 1: Na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych (≥ 1 badanie randomizowane 3 fazy lub wysokiej jakości, wiarygodna metaanaliza); istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ panelu), że dana interwencja jest właściwa; **Kategoria 2A:** Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ panelu), że dana interwencja jest właściwa.; **Kategoria 2B:** Na podstawie niższej jakości dowodów naukowych; istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $<85\%$ panelu), że dana interwencja jest właściwa.; **Kategoria 3** — oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, jeśli nie wskazano inaczej; **Preferowane** opcje leczenia — interwencje, o wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz gdy jest to właściwe, w oparciu o przystępność cenową; **Inne rekomendowane** opcje leczenia — inne interwencje, które mogą być w jakimś stopniu mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej przystępne cenowo w celu uzyskania podobnych wyników; Opcje leczenia **użyteczne w określonych okolicznościach** — inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone wraz z rekomendacją).

a Monitorowanie podczas początkowej terapii: ocena odpowiedzi po 2 cyklach, a następnie co 2–4 cykle z tomografią komputerową znanych lub ryzykownych miejsc choroby z kontrastem lub bez kontrastu lub gdy jest to wskazane klinicznie. Czas wykonania tomografii komputerowej w ramach parametrów Wytycznych jest decyzją kliniczną. b Monitorowanie podczas kolejnej terapii lub leczenia podtrzymującego: ocena odpowiedzi za pomocą tomografii komputerowej znanych lub ryzykownych miejsc choroby z kontrastem lub bez kontrastu co 6–12 tygodni. Czas wykonania tomografii komputerowej w ramach parametrów Wytycznych jest decyzją kliniczną. c Zatwierdzony przez FDA lek biopodobny jest odpowiednim substytutem bewacyzumabu. d Należy zachować ostrożność podczas stosowania każdego schematu leczenia z dużym ryzykiem małopłytkowości i potencjalnym ryzykiem krwawienia w skojarzeniu z bewacyzumabem e Atezolizumab i hialuronidaza–tqjs wstrzyknięcie podskórne mogą być zastąpione atezolizumabem dożylnie. Atezolizumab i hialuronidaza–tqjs mają inne instrukcje dotyczące dawkowania i podawania w porównaniu z atezolizumabem do infuzji

dożylniej. f Kryteria leczenia bewacyzumabem: niepłatkonabłonkowy NDRP i brak niedawnego krwiopłucia. g Atezolizumab w monoterapii jest opcją leczenia dla pacjentów z PS 3, niezależnie od statusu PD-L1. h Monoterapię pembrolizumabem można rozważyć w PD-L1 1%-49%, gdy istnieją przeciwwskazania do chemioterapii skojarzonej. i W przypadku progresji leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1 nie zaleca się stosowania inhibitora PD-1/PD-L1. j Bewacyzumab należy podawać do czasu progresji. k Przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą być czynna lub wcześniej udokumentowana choroba autoimmunologiczna i/lub bieżące stosowanie leków immunosupresyjnych; wykazano, że niektóre czynniki onkogenne (tj. delekcja eksonu 19 EGFR lub L858R, rearanżacje ALK) są związane z mniejszymi korzyściami ze stosowania inhibitorów PD-1 / PD-L1.

ASCO: Jakość dowodów: Wysoka: Mamy dużą pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowana: Mamy umiarkowaną pewność co do oszacowania efektu; rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony, ale istnieje możliwość istotnych różnic; Niska: Nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona; rzeczywisty efekt może się znacznie różnić; Bardzo niska: Mamy bardzo małą pewność co do oszacowania efektu; rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie się różni. **Siła rekomendacji:** Silna: Korzyści z interwencji przewyższają jej negatywne skutki (lub odwrotnie, negatywne skutki przewyższają korzyści); niemal wszyscy poinformowani wybraliby zalecaną opcję; Śłaba: Korzyści prawdopodobnie przewyższają negatywne skutki (lub odwrotnie), ale istnieje istotna niepewność; większość poinformowanych osób wybrałaby zalecaną opcję, ale znaczna część mogłaby zdecydować inaczej. NA, bez dalszego doprecyzowania.

4.2. Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. [64], obecnie następujące opcje terapeutyczne są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10 C34 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca:

I. Program lekowy (leki wydawane bezpłatnie) B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45):

W ramach programu lekowego (PL) finansuje się leczenie raka płuca i międzybłoniaka opłucnej w zależności od typu nowotworu, jego histologii, stadium czy obecności mutacji. W pierwszej linii leczenia chorych na NDRP w stadium IV z oceną PD-L1 oraz z wykluczeniem obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 (w przypadku raka innego niż płaskonabłonkowy), wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, w ramach PL finansowane są:

- pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab w monoterapii – rak płaskonabłonkowy lub niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny - rak niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny – rak niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny - rak płaskonabłonkowy lub niepłatkonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny - rak płaskonabłonkowy lub niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny - rak niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - rak płaskonabłonkowy ze znanym statusem białka PD-L1.

II. Katalog chemioterapii w nowotworach złośliwych oszrona i płuca [ICD-10: C34]:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, okreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib, nab-paklitaksel.

Szczegółowe informacje dotyczące refundowanych technologii medycznych dostępne są w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [64] oraz w ChPL poszczególnych substancji czynnych (produktów leczniczych).

Podsumowując, aktualnie w pierwszej linii leczenia dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji kierunkowych refundowane są w Polsce:

- **PEMB:** pembrolizumab w monoterapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- **PEMB+ChT:** pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (w raku niepłaskonabłonkowym) lub z paklitakselem i karboplatyną (w raku płaskonabłonkowym) w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- **ATEZ:** atezolizumab w monoterapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- **CEMI:** cemiplimab w monoterapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- **CEMI+ChT:** cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (w raku niepłaskonabłonkowym) lub paklitakselem i pochodną platyny (w raku płaskonabłonkowym) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$
- **NIWO+IPI+ChT:** niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny u chorych z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym lub NOS NDRP z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- **DURV+TREM+ChT:** durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny (w płaskonabłonkowym NDRP) lub z pemetreksedem i pochodną platyny (w niepłaskonabłonkowym NDRP) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- **TISL+ChT:** tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (w płaskonabłonkowym NDRP ze znanym statusem białka PD-L1) lub w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (w niepłaskonabłonkowym NDRP u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$)
- **ChT:** chemioterapia standardowa (katalog chemioterapii).



4.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce [1, 47, 4].

Wysoka śmiertelność NDRP wynika zarówno z agresywnego charakteru choroby, jak i faktu, że wiele przypadków jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium. Przewiduje się, że śmiertelność z powodu raka

płuca w krajach Europy Środkowo-Wschodniej będzie rostała w nadchodzących dekadach [65]. W Polsce według prognoz wzrośnie o 31% do 2045 roku. Te trendy podkreślają potrzebę wzmocnienia strategii profilaktycznych, działań w zakresie wczesnego wykrywania oraz nowoczesnych metod leczenia, aby skutecznie przeciwdziałać rosnącemu obciążeniu rakiem płuca w regionie [65].

Leczenie przerzutowego NDRP ewoluowało w ostatnich latach a dostępne immunoterapie poprawiły przeżycie.

W Polsce w ramach programu lekowego B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45), w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP w stadium IV, z oceną PD-L1 oraz z wykluczeniem obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 (w przypadku raka innego niż płaskonabłonkowy), u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia, finansowane są:

- pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab w monoterapii w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$
- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny - w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $< 50\%$
- tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego ze znanym statusem białka PD-L1.

Jednak dowody na długotrwałe stosowanie immunoterapii są ograniczone, a wytyczne wskazują na rozważenie zakończenia ich stosowania po dwóch latach. Przerzutowy NDRP pozostaje chorobą nieuleczalną i wymaga dalszego rozwoju skutecznych terapii o udowodnionej długoterminowej skuteczności. [4, 5]

Wśród pacjentów z przerzutowym rakiem płuca, znajdują się subpopulacje ze szczególnie ograniczonymi opcjami terapeutycznymi leczenia i złym rokowaniem, np. chorzy z płaskonabłonkowym NDRP, czy chorzy z przerzutami do mózgu. Ograniczone dowody kliniczne odnośnie skutecznych terapii u tych chorych wzmacniają potrzebę rozwoju skutecznych opcji terapii.

Choroby współistniejące odgrywają kluczową rolę w doborze odpowiedniej terapii dla pacjentów z przerzutowym NDRP, ponieważ wpływają zarówno na skuteczność leczenia, jak i ryzyko działań niepożądanych. Immunoterapia, mimo wysokiej skuteczności, jest zazwyczaj unikana u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej [49].

Biorąc pod uwagę te złożoności, niezbędne jest podejście multidyscyplinarne z udziałem onkologów, pulmonologów i kardiologów, aby dostosować strategię leczenia, równoważąc skuteczność

z bezpieczeństwem. Aby zapewnić optymalne wyniki leczenia u pacjentów z różnorodnymi chorobami współistniejącymi i o różnym poziomie zaawansowania choroby, kluczowy jest szeroki wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych.

Ze względu na brak opcji terapeutycznych prowadzących do wyleczenia pacjentów, poprawa lub utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem jest priorytetem dla pacjentów, opiekunów i lekarzy — obok wyników przeżycia i tolerancji leczenia. [4]

Przerzutowy NDRP znacząco wpływa na HRQoL pacjentów i ich opiekunów, a wzrost obciążenia objawami po progresji choroby prowadzi do dalszego pogorszenia jakości życia pacjenta, zwiększonego stresu psychicznego oraz obciążenia opiekunów. Pomimo wydłużenia przeżycia, nowe terapie pierwszej linii w przerzutowym NDRP powinny opóźniać wystąpienie ograniczeń aktywności i pogorszenia objawów (np. zmęczenia, bólu). [52]

5. Populacja

5.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cejemly (sugemalimab) - oceniana technologia - wskazana jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. [73]

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Cejemly będzie stosowany w ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) [64]. Populacja docelowa jest określona przez kryteria włączenia do projektowanego programu, które obejmują:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP;
- ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:
 - o niezależnie od wyniku oceny ekspresji PD-L1 – kryterium kwalifikacji do stosowania sugemalimabu odpowiednio w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub pemetrekselem i karboplatiną;
- 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;
- stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia);
- 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;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- wiek powyżej 18 roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania sugemalimabu, pemetrekselem, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjenta z programu opisane są w załączonym PL [13.1].

5.2. Liczebność populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych, danych NFZ o liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B. 6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) terapiami stosowanymi w pierwszej linii leczenia u chorych bez mutacji kierunkowych oraz w oparciu o przeprowadzone badanie kwestionariuszowe z udziałem polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu pacjentów z rakiem płuca. [66]

Etapy oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych obejmują kalkulacje:

1. Liczby pacjentów z rakiem płuca
2. Liczby pacjentów przerzutowym NDRP,
3. Liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia 1L immunoterapii w przerzutowym NDRP.
4. Liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia sugemalimabem.

Podsumowanie przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczebność populacji docelowej

Etap oszacowania	Dane epidemiologiczne	Źródło danych	Liczebność
			Oczekiwana
Liczba nowych przypadków raka płuca			
NDRP	78,12%	ESMO 2019 [7], Araghi 2023 [67], Saller 2022 [21], ACS 2025 [68], sq+nsq only based on POL-MOL Study, Kowalski 2024 [8]	
NDRP w stadium IV	Rak płaskonabłonkowy: 51% Rak niepłaskonabłonkowy: 63%	POL-MOL Study, Kowalski 2024 [8]	
Nieleczony wcześniej NDRP w stadium IV			
Nieleczony wcześniej NDRP w stadium IV bez mutacji kierunkowych			

[illegible]

1. *Journal of Management Studies*, 1990, 27, 1, 1-14.

6. Interwencja

31 maja 2024 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię, zalecając przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) przeznaczonego do stosowania w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP, w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej 24.07.2024 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ewopharma. [74]

6.1. Sugemalimab – mechanizm działania

Substancja czynna leku Cejemly, sugemalimab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, która swoiście wiąże się z ligandem 1 dla receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1), blokując jego interakcję z receptorem PD-1. PD-L1, gdy jest obecny na komórkach nowotworowych oraz komórkach układu odpornościowego naciekających guz, może przyczyniać się do zahamowania odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko nowotworowi. Zwiększone wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i CD80 (B7.1), obecnymi na limfocytach oraz komórkach prezentujących antygen, prowadzi do zahamowania aktywności cytotoksycznej limfocytów T, ich proliferacji oraz produkcji cytokin. Blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 uwalnia hamowanie odpowiedzi immunologicznej bez indukowania cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). [73]

W przeciwieństwie do innych przeciwciał klasy IgG1 skierowanych przeciwko PD-L1, które mają ograniczoną lub zniesioną funkcję efektorą Fc, sugemalimab zachowuje zdolność wiązania z receptorem Fcγ typu I. Dzięki temu umożliwia fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał poprzez łączenie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 z makrofagami, wskazując, że sugemalimab może wspomagać makrofagi w pochłanianiu i niszczeniu komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 w mikrośrodowisku guza. W związku z tym sugemalimab ma duży potencjał terapeutyczny w leczeniu różnych typów nowotworów oraz poprawie wyników leczenia pacjentów. [6]

Skuteczność i bezpieczeństwo w przedmiotowym wskazaniu zostało zbadane/ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym GEMSTONE-302, które pokazało, że sugemalimab w połączeniu z chemioterapią wykazał lepsze długoterminowe korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo z chemioterapią, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP bez znanych aktywujących mutacji w genach EGFR, ALK, lub ROS1. [6, 89]

6.2. Informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniższej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego przez EMA [73].

Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) [73]

Parametr	Opis
Nazwa produktu leczniczego, substancja czynna	Cejemly (sugemalimab)
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna fiolka 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 600 mg sugemalimabu. Każdy ml koncentratu zawiera 30 mg sugemalimabu.

	Sugemalimab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi zaprogramowanej śmierci 1 (PD-L1) (izotyp IgG4), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</u> Jedna fiołka zawiera 25,8 mg sodu. Ten lek zawiera 2,04 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Kod ATC	L01FF11
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do bledożółtego roztwór, zasadniczo wolny od widocznych cząstek, pH 5,3 do 5,7.
Wygląd produktu leczniczego	Lek Cejemly jest dostępny w butelce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i niebieskim aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Fiołka 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 600 mg sugemalimabu.
Rodzaj i zawartość opakowania	Opakowanie zawiera 2 fiołki
Mechanizm działania	Sugemalimab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G4. Wiąże się swoiście z ligandem programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), blokując jego wiązanie z PD-1. PD-L1, gdy ulega ekspresji na komórkach nowotworowych i komórkach odpornościowych naciekających nowotwór, może przyczyniać się do hamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i CD80 (B7.1) znajdującymi się na limfocytach T i komórkach prezentujących antygen hamuje aktywność cytotoksycznych limfocytów T, proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. Blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 uwalnia hamowanie odpowiedzi immunologicznej bez indukowania cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).
Dawkowanie	Cejemly w terapii skojarzonej w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego NDRP Sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób ważących 115 kg lub mniej) lub 1500 mg (dla osób ważących powyżej 115 kg) jest podawany dożylnie przez 60 minut, po czym następuje dożylne podanie karboplatyny i paklitakselu w raku płaskonabłonkowym płuca lub karboplatyny i pemetreksedu w raku niepłaskonabłonkowym płuca w 1. dniu cyklu, przez maksymalnie 4 cykle co 3 tygodnie. Następnie sugemalimab w dawce 1200 mg (dla osób ważących 115 kg lub mniej) lub 1500 mg (dla osób ważących powyżej 115 kg) jest podawany co 3 tygodnie jako monoterapia w raku płaskonabłonkowym lub w skojarzeniu z pemetreksedem w niepłaskonabłonkowym przez cały okres leczenia.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Cejemly jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego. Sugemalimab po rozcieńczeniu podaje się w postaci infuzji dożylnej trwającej 60 minut. Sugemalimabu nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Postępowanie w przypadku reakcji związanych z infuzją zawarto w ChPL.

	Rozcieńczony roztwór sugemalimabu należy podawać najpierw, a następnie chemioterapię. Chemioterapię można rozpocząć 30 minut po zakończeniu podawania sugemalimabu.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Cejemly powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany.
Niezbędne informacje dodatkowe	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Linia leczenia	Produkt leczniczy stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.
Czas stosowania	Leczenie sugemalimabem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Status leku sierocego	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Nie jest objęty refundacją
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Typ procedury: Procedura Centralna (CEN)
Dane o rejestracji w zakresie przedmiotowego wskazania	Wskazanie do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET. EMA: 24/07/2024 [74]
Wskazania zarejestrowane w EMA	Produkt leczniczy Cejemly jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym NDRP bez mutacji aktywującej EGFR lub aberracji genomowych ALK, ROS1 lub RET.
Warunki wnioskowanej oceny / refundacji	Programu lekowy, zgodnie z kryteriami opisanymi w załączniku [13.1]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL [73].

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej technologii dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cejemly (sugemalimab) [73].

6.3. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych przeszukano następujące źródła:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [75],
- Niemcy: G-BA, *Gemeinsamer Bundesausschuss* [76],
- Francja: HAS, *The Haute Autorité de Santé* [77],
- Irlandia: NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics* [78],
- Wielka Brytania: NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence* [79] oraz Szkocja: SMC, *Scottish Medicines Consortium* [80],
- Nowa Zelandia: PHARMAC, *Te Pātaka Whaioranga – Pharmac* [81],

- Australia: PBAC, *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* [82],
- Kanada: CDA-AMC, *Canada's Drug Agency* [83].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.06.2026 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: Cejemly, sugemalimabum, sugemalimab.

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla sugemalimabu. Jedynie w Wielkiej Brytanii, NICE jest w trakcie opracowywania oceny dla sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią w nieleczonym zaawansowanym NDRP [84] oraz w leczeniu konsolidującym miejscowo zaawansowanego lub nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca po chemioradioterapii [85]. W Polsce, zidentyfikowano ocenę AOTMiT dla sugemalimabu w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), jednak nie uwzględnia ona rekomendacji. Odnotowano również informację o zleceniu oceny produktu Cejemly obejmującej wniosek, którego dotyczą niniejsze analizy. [86]

7. Alternatywne technologie medyczne (komparatory)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [10, 11] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. [9]

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [10].

7.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Raport HTA dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny wskazanego w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji kierunkowych. Wybrana populacja docelowa jest zgodna kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” [64] oraz ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cejemly. [73]

Analizując wybór technologii alternatywnych należy uwzględnić schematy stosowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z przerzutowym NDRP bez mutacji kierunkowych.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, wybór leczenia zależy od typu histologicznego nowotworu, poziomu ekspresji PD-L1, stanu sprawności według skali ECOG oraz ogólnego stanu klinicznego pacjenta. Zastosowanie mają następujące strategie terapeutyczne:

- Immunoterapia oparta o inhibitory punktów kontrolnych reakcji immunologicznej stosowane w monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 powyżej 50%
- Immunoterapia w skojarzeniu z ChT (najczęściej opartą na platynie) w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1
- Chemioterapia. [1, 4, 5]

Szczegółowe informacje dotyczące postępowania/metod leczenia w ocenianej jednostce chorobowej zawarte są w rozdziale Aktualne postępowanie medyczne na stronie 33.

Aktualnie w Polsce w ocenianym wskazaniu refundowana jest chemioterapia standardowa, immunoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu lub cemiplimabu w monoterapii oraz immunochemioterapia. Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii uzależnione są od typu histologicznego NDRP oraz poziomu ekspresji PD-L1. Szczegółowe informacje na temat strategii terapeutycznych

*Schemat oceniony przez AOTMiT w ramach zleceń nr 100/2025 ZLC i 102/2025 ZLC i otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT i negatywną opinię Rady Przejrzystości [98, 99]

*Rekomendowany jedynie w NCCN, jako przydatny w pewnych okolicznościach, u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1

Podsumowanie wyboru komparatora

Podsumowując, biorąc pod uwagę zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczące 1L leczenia przerzutowego NDRP bez mutacji kierunkowych [1, 7], przynależność do wspólnej grupy w ramach klasyfikacji ATC, informacje zawarte w raporcie TLI dla produktu leczniczego Cejemly [86], refundowane opcje terapeutyczne w ramach PL B.6 oraz opinie ekspertów klinicznych zebrane w ramach badania kwestionariuszowego [66], komparatorami dla wnioskowanej terapii będą:

1. Wysoka ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$):
 - pembrolizumab (PEMB),
 - atezolizumab (ATEZ),
 - cemiplimab (CEMI)
 - tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią (TISL + ChT) - subpopulacja z rakiem niepłaskonabłonkowym.
2. Ekspresja PD-L1 $< 50\%$:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB + ChT),
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz krótkim schematem chemioterapii (NIVO + IPI + ChT),
 - durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią (DURV + TREM + ChT).
3. Ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$:
 - cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią (CEMI+ChT)
4. Znany status PD-L1:
 - tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią (TISL + ChT) – subpopulacja z rakiem płaskonabłonkowym.

Szczegółowa charakterystyka wybranych komparatorów znajduje się w Załączniku 0.

8. Istotne punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*)
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*)
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*)
- zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W opisie problemu zdrowotnego wykazano, iż kluczowe w przypadku oceny efektów leczenia w 1L przerzutowego NDRP jest wydłużenie przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz poprawa jakości życia.

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach: wytycznych EMA zaktualizowanych w 2023 r. „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [87].

Według **wytycznych EMA w zakresie oceny przeciwnowotworowych produktów medycznych**, pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie leków antyrakowych obejmują typowo przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji lub nawrotu choroby (PFS/DFS). Wybrane wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs), takie jak kontrola objawów, mogą również stanowić klinicznie istotne i wiarygodne główne punkty końcowe, pod warunkiem zapewnienia wysokiej jakości danych. W niektórych sytuacjach za odpowiednie uznaje się także inne główne punkty końcowe, np. umożliwienie zastosowania dalszych terapii o udowodnionej skuteczności (np. przeszczepienie komórek macierzystych) lub uniknięcie leczenia wiążącego się z wysoką chorobowością lub śmiertelnością (np. inwazyjna operacja). [87]

Z reguły, jednoznacznie wykazane korzystne efekty w zakresie całkowitego przeżycia (OS) są – zarówno z klinicznego, jak i metodologicznego punktu widzenia – najbardziej przekonującym wynikiem badania klinicznego. OS jest uznawany za najważniejszy punkt końcowy służący do oceny bilansu korzyści i ryzyka. [87]

W przypadku wyboru PFS/DFS jako głównego punktu końcowego, całkowite przeżycie (OS) powinno być raportowane jako punkt końcowy drugorzędny – i odwrotnie. [87]

Przedstawione efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji. [87]

W przypadku choroby zaawansowanej lub przerzutowej, niezależnie od wybranego pierwszorzędowego punktu końcowego, należy uwzględnić również takie punkty końcowe jak:

- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi,
- jeśli jest to istotne, odsetek stabilizacji guza przez np. 3 lub 6 miesięcy,
- ocena jakości życia zależnej od zdrowia. [87]

Oczekuje się ogólnej spójności wyników pomiędzy różnymi punktami końcowymi, chyba że istnieje uzasadnienie dla rozbieżności – np. związane z mechanizmem działania terapii lub biologią nowotworu. [87]

Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego. [87]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie rekomendowanych punktów końcowych wskazanych przez powyższe organy regulacyjne (EMA).

Tabela 16. Punkty końcowe wskazane w wytycznych EMA [87]

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

*Jeśli PFS lub DFS jest wybranym głównym punktem końcowym, OS należy zgłosić jako drugorzędny i odwrotnie.

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

W badaniu rejestracyjnym GEMSTONE-302 dla sugemalimabu w ocenianym wskazaniu zastosowano kryteria RECIST w wersji 1.1. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*). W ramach drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono również ocenę PFS przez zaślepiiony, niezależny centralny komitet oceniający (ang. *blinded independent central review committee*, BICR) oraz OS, ocenę ORR również zgodnie z kryteriami RECIST. [6, 89]

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

Tabela 17. Ocena stanu mierzalnych zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [88]

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

Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Wybór punktów końcowych do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej dla sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny uwzględniono powyższe wytyczne, specyfikę jednostki chorobowej jaką jest przerzutowy NDRP oraz dostępność informacji z zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - Przeżycie całkowite (OS); - Odpowiedź na leczenie: - obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), - odpowiedź całkowita (CR), - odpowiedź częściowa (PR), - stabilizacja choroby (SD) lub - progresja choroby (PD); - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - Zastosowanie kolejnej terapii.	- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. adverse events) oraz AEs 3-5 stopnia nasilenia; - Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (treatment-related adverse events; TRAEs); - Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. serious AEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (ang. serious TRAEs); - Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. immune-related AEs, irAEs); - Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do: przerwania leczenia ogółem; przerwania leczenia SUGE lub ChT; - Zdarzenia niepożądane (AEs) prowadzące do redukcji dawki ChT; - Zdarzenia niepożądane (AEs lub TRAEs) prowadzące do zgonu; - Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; - Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 1-2 stopnia wg NCI-CTCAE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów; - Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3 oraz 4 stopnia wg NCI-CTCAE (TEAEs ≥ 3 stopnia) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów.

NCI-CTCAE – skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*);

Zasadność wyboru wskazanych powyżej punktów końcowych znajduje potwierdzenie, zarówno w wytycznych metodologicznych EMA [87] dedykowanych ocenie leków przeciwnowotworowych, jak również w dokumentacji rejestracyjnej ocenianej interwencji [73].

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi HTA [9] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

9. Rodzaje i jakość dowodów klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych, porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w populacji docelowej.

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

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

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

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cejemly [73],
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC.

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

Jakość włączonych dowodów naukowych w ramach AKL zostanie oceniona następującymi narzędziami do oceny jakości badań:

- RoB2 – w przypadku badań RCT,
- AMSTAR2 – w przypadku przeglądów systematycznych.

10. Zakres i kierunki analiz

Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z:

- wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016) [9],
- zapisami Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10],
- rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [11],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins, 2024) [71],
- zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM 2024) [72].

10.1. Zakres raportu HTA – główne założenia

Populacja docelowa: Dorośli z przerzutowym NDRP bez mutacji kierunkowych, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia w pierwszej linii w ramach proponowanego programu lekowego [13.1]. Populacja ta obejmuje chorych niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. [13.1]

Interwencja: Cejemly (sugemalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny – schemat dawkowania i sposób podania zgodnie z ChPL [73] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [13.1]

Komparator/y:

- PEMB: pembrolizumab w monoterapii w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Keytruda [90] oraz programem lekowym B.6 [64].
- PEMB+ChT: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $< 50\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Keytruda [90] oraz programem lekowym B.6 [64].
- ATEZ: atezolizumab w monoterapii w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Tecentriq [91] oraz programem lekowym B.6 [64].
- CEMI: cemiplimab w monoterapii w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Libtayo [92] oraz programem lekowym B.6 [64].
- CEMI+ChT: cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Libtayo [92] oraz programem lekowym B.6 [64].
- NIVO+IPI+ChT: nivolumab i ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 $< 50\%$ – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Opdivo [93] oraz programem lekowym B.6 [64].

- DURV+TREM+ChT: durwalumab i tremelimumab w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku populacji pacjentów z PD-L1 1-49% oraz PD-L1 < 1% – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Infizmi [95] i Imjudo [96] oraz programem lekowym B.6 [64].
- TISL+ChT: tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku pacjentów z PD-L1 – schemat dawkowania zgodnie z ChPL dla Tevimbra [oraz programem lekowym B.6 [64].

Chemioterapia zgodna ze schematem stosowanym w badaniu klinicznym GEMSTONE-302 zostanie uwzględniona w analizach jako komparator dodatkowy (posiłkowy). W badaniu rejestracyjnym sugemalimabu w ramach grupy kontrolnej zastosowana została chemioterapia oparta na platynie:

- karboplatyna z paklitakselem u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym,
- karboplatyna z pemetreksedem u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym. [6, 73]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją:

- Tryb refundacji: Program lekowy (szczegółowy opis proponowanego PL znajduje się w załączniku 13.1)
- Wnioskowany produkt: Cejemly (sugemalimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (600 mg sugemalimabu w 20 ml; 30 mg/ml), zawartość opakowania 2 fiołki, 600 mg, GTIN: 06974201630097
- Poziom odpłatności: bezpłatnie
- Grupa limitowa: nowa grupa limitowa

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Zakresy poszczególnych analiz

Zakres analizy klinicznej (AKL)

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji kierunkowych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [13.1].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej sugemalimabu w skojarzeniu z chemioterapią (SUGE+CHT) względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów (PEMB+ChT, PEMB, ATEZ, CEMI+ChT, CEMI, NIVO+IPI+ChT, TISL+ChT, DURV+TREM+ChT oraz ChT jako komparatora dodatkowego). Analiza kliniczna obejmować będzie wszystkie niezbędne komponenty:

- przegląd systematyczny baz danych w oparciu o zaprojektowaną strategię wyszukiwania w oparciu o słowa kluczowe i ich synonimy, której kwerendy dostosowane zostaną do rozpatrywanej bazy;
 - w ramach wyszukiwania rozpatrywane będą internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła informacji,

- ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla zdefiniowanej interwencji i komparatorów w populacji docelowej (szczegóły w AKL rozdziały 4 i 5 [101]) w oparciu o meta-analizę sieciową (network meta-analysis, NMA),
- dodatkowe analizy: ocena danych o efektywności praktycznej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, poszerzona analiza bezpieczeństwa dla interwencji,
- ocenę wiarygodności włączonych badań.

Zakres analizy ekonomicznej (AE)

Analiza ekonomiczna będzie miała na celu ocenę opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej i przeprowadzona zostanie techniką użyteczności kosztów, minimalizacji kosztów lub w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, w zależności od wyników analizy klinicznej względem komparatorów.

Analiza ekonomiczna obejmować będzie następujące elementy:

- perspektywa: płatnika publicznego,
- analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości (deterministyczna oraz probabilistyczna),
- wyniki AE: w zależności od przyjętej techniki analitycznej - ICUR/ICER, całkowite i inkrementalne koszty oraz QALY lub jedynie całkowite i inkrementalne koszty porównywanych opcji terapeutycznych w ocenianym horyzoncie analizy; cena progowa technologii wnioskowanej dla analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości,



- horyzont czasowy analizy: horyzont czasowy będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami; w przypadku analizy użyteczności kosztów przegląd systematyczny użyteczności.

Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W ramach analizy wpływu na budżet wykonane zostaną następujące aktywności:

- określenie liczebności populacji docelowej,
- oszacowanie udziału w rynku wnioskowanej interwencji w populacji docelowej,
- oszacowanie wydatków/oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (oraz perspektywy wspólnej, jeśli dotyczy) w przypadku dwóch scenariuszy:
 - scenariusza nowego: sytuacji, w której oceniana interwencja jest refundowana i wydawana bezpłatnie pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria,
 - scenariusza istniejącego: obrazującego obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii stosowanych u chorych z populacji docelowej,
- oszacowanie inkrementalnych wydatków/oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych stanowiących różnicę między prognozami dla scenariusza nowego i istniejącego,

- ocena etycznych i społecznych konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu,
- horyzont czasowy analizy: 2-letni.

11. Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A. i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego. Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(5):317-358 DOI: 10.5603/owpk_edu.107249
2. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A. et. al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
3. WHO 2023 Lung cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> [data dostępu: 07.08.2025]
4. Hendriks L. E, Kerr K. M, Menis J. i wsp. 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 Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669645.
5. Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E. i wsp. "ESMO Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline, v1.2 January 2025". Available at: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline> [data dostępu: 20.08.2025].
6. Zhou C, Wang Z, Sun M i wsp. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2025;26(7):887-897. doi:10.1016/S1470-2045(25)00198-6
7. ESMO. Non-Small-Cell Lung Cancer: A Guide for Patients. 2019, <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/non-small-cell-lung-cancer> [data dostępu: 09.08.2025]
8. Kowalski, D. M., Zaborowska-Szmit, M., Bryl, M., i wsp. The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). International journal of molecular sciences 2024, 25(21), 11354. <https://doi.org/10.3390/ijms252111354>
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0 AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
10. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
12. Jassem J, Wysocki WM, Mejza F: Rak płuca w: Podręcznik Interna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.15> (data dostępu: 14.08.2025)
13. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [ICD-10 Version:2019](https://icd.who.int/) (data dostępu: 14.08.2025)
14. WHO. International Classification of Diseases – ICD 11. [ICD-10 Version:2019](https://icd.who.int/) [data dostępu: 14.08.2025]
15. Krajowy Rejestr Nowotworów: [Nowotwory płuca i opłucnej - czynniki ryzyka](https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czynniki-ryzyka). <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czynniki-ryzyka#page-main-image> [data dostępu: 05.06.2026]
16. Ambroziewicz B, Chrostowski Sz, Knetki-Wróblewska M i wsp. (we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca): Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca: Aktualne wyzwania. Warszawa, 2020.

17. Albano D, Dhamija A, Liao Y. i wsp. Lung cancer in nonsmokers- A risk factor analysis. *Cancer epidemiology* 2020, 86, 102439. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102439> [abstract]
18. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer. w: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [Updated 2023 May 8]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> [data dostępu: 08.09.2025]
19. Chen P, Liu Y, Wen Y, Zhou C. Non-small cell lung cancer in China. *Cancer communications (London, England)* 2022, 42(10), 937–970. <https://doi.org/10.1002/cac2.12359>
20. Bayramova J, Tarakci E, Huseynova G, Yazici H, Yazici H. Genetic Alterations in Lung Cancer. *Turk J Oncol* 2024;39(2):234–243 doi: 10.5505/tjo.2024.4285 https://onkder.org/pdf/pdf_TOD_1455.pdf
21. Saller J, Boyle TA. Molecular Pathology of Lung Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022 Mar 1;12(3):a037812. doi: 10.1101/cshperspect.a037812.
22. Mets, O, Smithuis, R. The Radiology Assistant: TNM classification 9th edition. <https://radiologyassistant.nl/chest/lung-cancer/tnm-classification-8th-edition-1> [data dostępu: 12.08.2025]
23. Hendriks L.E, Kerr K.M, Menis J, I wsp.; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
24. AOTMiT 2025. „Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem płuca oraz innymi nowotworami klatki piersiowej” – ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
25. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jul;11(7):964-75. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.014. Epub 2016 Apr 23. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2017 Jan;12(1):157-159. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.001..
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 5.2026 — March 13, 2026.
27. Jaiyesimi I. A, Leighl N. B, Ismaila N. I wsp. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024, 42(11), e23–e43. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02746>.
28. Bazhenova L, Ismaila N, Durm G, Freeman-Daily J, Horinouchi H, MacVicar GR, et al. Therapy for stage IV non–small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, 2026.3.1. *J Clin Oncol.* 2026;doi:10.1200/JCO-26-00842
29. NICE guidance 2024; Published: 28 March 2019 Last updated: 08 March 2024 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573> [data dostępu: 01.06.2026]
30. NICE 2026. Systemic anticancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/interactive-pdf-of-all-treatment-pathways-for-squamous-and-nonsquamous-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-11189888174> version February 2026 [data dostępu: 01.06.2026]
31. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A. i wsp. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) Non-small cell lung cancer (NSCLC) 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0ERCB1> [data dostępu: 01.06.2025]
32. Manxhuka B, Hofmarcher T. Cancer Dashboard for Poland – Lung cancer 2024, Available at: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-09/ihe_-_lung_cancer_dashboard_poland.pdf [data dostępu: 20.08.2025]

33. WebMD Physician Directory. Your Chances of Surviving Lung Cancer. Available at: <https://www.webmd.com/lung-cancer/lung-cancer-survival-rates>. [data dostępu: 20.08.2025]
34. American Lung Association. <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/lung-cancer-trends-brief/lung-cancer-additional-measures>. [data dostępu: 20.08.2025]
35. American Cancer Society. [Lung Cancer Survival Rates | 5-Year Survival Rates for Lung Cancer | American Cancer Society. https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html](https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html).
36. 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..
37. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. [Raporty | Krajowy Rejestr Nowotworów](#). [data dostępu: 10.06.2026]
38. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2022. World factsheet. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
39. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2022. Cancer today – statistics. <https://gco.iarc.who.int/> [data dostępu: 04.09.2025]
40. Ryska A, Buiga R, Fakirova A, Kern I, Olszewski W, Plank L, Seiwerth S, Toth E, Zivka E, Thallinger C, Zielinski C, Bric L. Non-Small Cell Lung Cancer in Countries of Central and Southeastern Europe: Diagnostic Procedures and Treatment Reimbursement Surveyed by the Central European Cooperative Oncology Group. *The Oncologist* 2018;23:e152–e158. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0008.
41. Ministerstwo Zdrowia. Mapa Potrzeb Zdrowotnych 2019. [Mapy potrzeb zdrowotnych – Ministerstwo Zdrowia – MPZ](#).
42. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow: Future Cancer Predictions. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars>, (ONLINE) [data dostępu: 12.08.2024].
43. Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiology* 2022, Volume 93, December 2024, 102693. doi: 10.1016/j.canep.2024.102693.
44. Malvezzi M, Santucci C, Boffetta P i wsp. European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2023, 34(4), 410–419. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.010>.
45. Belaroussi Y, Bouteiller F, Bellera C et al. Survival outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving chemotherapy or immunotherapy as first-line in a real-life setting. *Scientific Reports* 2023, 13(1), 9584. doi: 10.1038/s41598-023-36623-1.
46. Li LF, Qi R, Wei TT, Feng L, Zhang X, Liu Q. Cost-Effectiveness of First-Line Atezolizumab versus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Ineligible for Platinum-Containing Regimens. *Risk Manag Healthc Policy*. 2024 Apr 12;17:927-933. doi: 10.2147/RMHP.S451846.
47. United States Cancer Statistics. Types of lung cancer. <https://www.cdc.gov/united-states-cancer-statistics/publications/lung-cancer-types.html> [data dostępu: 04.09.2025]
48. Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juárez, M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO 2017 open*, 2(3), e000236. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000236.
49. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz PE, Quoix E.. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601721. doi: 10.1183/13993003.01721-2016.

50. Cook S, Samuel V, Meyers D. E, et al. Immune-related adverse events and survival among patients with metastatic NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Network Open* 2024, 7(1), e2352302-e2352302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52302.
51. Lin X, Xie M, Yao J. et al. Immune-related adverse events in non-small cell lung cancer: Occurrence, mechanisms and therapeutic strategies. *Clinical and Translational Medicine* 2024, 14(3), e1613. doi: 10.1002/ctm2.1613.
52. Wood, R, Taylor-Stokes, G, Smith, F, Chaib, C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Quality of Life Research* 2019, 28, 1849-1861. doi: 10.1007/s11136-019-02152-6.
53. Slebos, R. J, Kibbelaar, R. E, Dalesio, O, Kooistra, A, Stam, J, Meijer, C. J, Wagenaar, S. S, Vanderschueren, R. G, van Zandwijk, N, & Mooi, W. J. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *The New England journal of medicine* 1990, 323(9), 561–565. doi: 10.1056/NEJM199008303230902.
54. RPL, Rejestr produktów leczniczych: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu 11.06.2025].
55. Van Der Weijst, L, Lievens, Y, Schrauwen, W, Surmont, V. Health-Related Quality of Life in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Methodological Appraisal Based on a Systematic Literature Review. *Frontiers in oncology* 2019, 9, 715. doi: 10.3389/fonc.2019.00715.
56. Tufman, A, Redmond, K, Giannopoulou, A, Gonzalez-McQuire, S, Varriale, P, Geltenbort-Rost, L, Öhrling, K, & Scheffler, M. Patient perception of burden of disease and treatment preferences in non-small cell lung cancer: Results from a European survey. *Lung cancer* 2022 (Amsterdam, Netherlands), 168, 59–66. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.04.008.
57. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Thorac Oncol.* 2013 Aug;8(8):997-1003. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b.
58. 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, 23(1), 603. doi: 10.1186/s12885-023-11074-z.
59. Kristensen, A, Grønberg, B. H, Fløtten, Ø, Kaasa, S, Solheim, T. S. Trajectory of health-related quality of life during the last year of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Supportive Care in Cancer* 2022, 30(11), 9351-9358. doi: 10.1007/s00520-022-07359-x.
60. Gentili N, Balzi W, Foca F, Danesi V, Altini M, Delmonte A et al. Healthcare Costs and Resource Utilisation of Italian Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers* 2024, 16(3), 592. doi: 10.3390/cancers16030592.
61. Wood R, Taylor-Stokes G. Cost burden associated with advanced non-small cell lung cancer in Europe and influence of disease stage. *BMC cancer* 2019, 19, 1-1. doi: 10.1186/s12885-019-5428-4.
62. Buja, A., Rivera, M., De Polo, A., Brino, E. D. et al. Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thoracic Cancer* 2021, 12(1), 13-20. doi: 10.1111/1759-7714.13616.
63. Engel-Nitz N. M, Johnson M. P, Bunner S. H, Ryan K. J. Real-world costs of adverse events in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2020, 26(6), 729-740. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.6.729.
64. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r>.
65. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow: Future Cancer Predictions. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars>, (ONLINE) [data dostępu: 12.08.2024]

67. Araghi M, Mannani R, Heidarnajad Maleki A. i wsp. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer cell international* 2023, 23(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02990-y>
68. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html> Cancer? | American Cancer Society. [data dostępu 12.09. 2025].
69. NFZ: Zdrowie. Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na raka płuca. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-rak-pluca>
70. ██████████ Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, listopad 2025 z późn. zmianami (uzupełnienie) [praca niepublikowana].
71. Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5, 2024, <https://training.cochrane.org/handbook/current> [data dostępu: 12.08.2025].
72. Mandell BF: Evidence-Based Medicine and Clinical Guidelines, Reviewed/Revised Jul 2024, <https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/clinical-decision-making/evidence-based-medicine-and-clinical-guidelines> [data dostępu 12.08.2025].
73. Charakterystyka produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cejemly-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 08.06. 2026].
74. EMA. Cejemly. Assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cejemly> (data dostępu 12.08.2025).
75. AOTMiT: <https://www.aotm.gov.pl/> [data dostępu: 01.06.2026].
76. G-BA: <https://www.g-ba.de/> [data dostępu: 01.06.2026].
77. HAS: <http://www.has-sante.fr/> [data dostępu: 01.06.2026].
78. NCPE: <http://www.ncpe.ie/> [data dostępu: 01.06.2026].
79. NICE: <http://www.nice.org.uk/> [data dostępu: 01.06.2026].
80. SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> [data dostępu: 01.06.2026].
81. PHARMAC: <https://www.pharmac.govt.nz/> [data dostępu: 01.06.2026].
82. PBAC: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> [data dostępu: 01.06.2026].
83. CDA-AMC: <http://www.cadth.ca/> [data dostępu: 01.06.2026].
84. NICE. [Sugemalimab with chemotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer \[ID6758\]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta12462](https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta12462) [data dostępu: 3.06.2026].
85. NICE. [Sugemalimab for consolidation treatment of locally advanced or unresectable non-small-cell lung cancer after chemoradiotherapy \[ID6737\]. https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11965](https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11965) [data dostępu: 3.06.2026].
86. BIP AOTMiT, Podsumowanie wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, 14.03.2025 r, [2025 03 14 Podsumowanie TLI V.pdf](#) [data dostępu: 05.09.2025].
87. EMA, Evaluation of anticancer medicinal products, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6, Reference Number: EMA/CHMP/205/95 Rev.6, 18 November 2023,

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [data dostępu: 25.08.2025].
88. Płużański A, Kryteria Oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY, Journal of Oncology 2014, 64(4):331–335. doi: 10.5603/NJO.2014.0055 [data dostępu 26.08.2025].
89. Zhou C, Wang Z, Sun Y, I wsp. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *The Lancet. Oncology* 2022, 23(2), 220–233. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00650-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00650-1).
90. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> [data dostępu 03.06. 2026].
91. Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq> [data dostępu 03.06.2026]..
92. Charakterystyka produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo> [data dostępu 03.06.2026].
93. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (nivolumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> [data dostępu 03.06.2026]..
94. Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) [data dostępu 03.06.2026]..
95. Charakterystyka produktu leczniczego Infizmi (durvalumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> [data dostępu 03.06.2026]..
96. Charakterystyka produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) [data dostępu 03.06.2026].
97. AOTMiT 2021. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34. Analiza Weryfikacyjna. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/186/AWA/186_AWA_4331_11_2017_Opdivo_Yervoy_15.02.2018.pdf.
98. AOTMiT 2017. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf.
99. AOTMiT 2025. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu: Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9103-100-2025-zlc>.
100. AOTMiT 2025. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu: Wniosek o objęcie refundacją leku Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9103-100-2025-zlc>.
101. ██████████ Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków, listopad 2025 z późn. Zmianami (uzupełnienie) [praca niepublikowana].

102. [REDACTED] Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków, listopad 2025 z późn. zmianami (uzupełnienie) [praca niepublikowana].

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny – główne założenia i kierunki analiz HTA.....	9
Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO [1].....	12
Tabela 3. Klasyfikacja raka płuca według ICD-10 i ICD-11 [13, 14].....	13
Tabela 4. Klasyfikacja TNM wersja 9 w raku płuca [22].....	18
Tabela 5. Stopień zaawansowania RP według klasyfikacji TNM wersja 9 [22]	19
Tabela 6. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca [1]	20
Tabela 7. Objawy raka płuca [1, 31]	22
Tabela 8. Liczba zgonów z powodu raka plus oraz standaryzowany ze względu na wiek współczynnik zgonów, w podziale na region (dane dla Europy) i płeć GLOBOCAN 2022 [43]	28
Tabela 9. Najczęstsze działania niepożądane związane z odpowiedzią immunologiczną [50].....	30
Tabela 10. Podsumowanie wyników skali WPAI:GH u pacjentów z rakiem płuca (N=1030) [52].....	31
Tabela 11. Wytyczne kliniczne dotyczące zaawansowanego lub przerzutowego NDRP bez mutacji kierunkowych.....	36
Tabela 12. Liczebność populacji docelowej.....	50
Tabela 13. Prognozowana na lata 2025-2027 populacja pacjentów rozważona w analizie	51
Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Cejemly (sugemalimab) [73]	52
Tabela 15. Zestawienie kryteriów wyboru komparatora dla ocenianej interwencji	57
Tabela 16. Punkty końcowe wskazane w wytycznych EMA [87]	60
Tabela 17. Ocena stanu mierzalnych zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [88].....	61
Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	62
Tabela 19. Charakterystyka atezolizumabu na podstawie ChPL: Tecentriq (840 mg i 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [91]	111
Tabela 20. Charakterystyka cemiplimabu na podstawie ChPL: Libtayo (350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [92].....	114
Tabela 21. Charakterystyka durwalumabu na podstawie ChPL: IMFINZI (50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95].....	117
Tabela 22. Charakterystyka niwolumabu na podstawie ChPL: OPDIVO (10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [93].....	119
Tabela 23. Charakterystyka pembrolizumabu na podstawie ChPL: KEYTRUDA (25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [90]	123
Tabela 24. Charakterystyka tislelizumabu na podstawie ChPL: TEVIMBRA (100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94].....	126

Spis rysunków

Rysunek 1. Czynniki ryzyka w raku płuc	15
Rysunek 2. Porównanie czynników molekularnych wywołujących raka gruczołowego płuca i raka płaskonabłonkowego płuca. [21]	16
Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca rekomendowany przez PTOK [1]	17
Rysunek 4. Wskaźniki przeżycia dla przerzutowego NRRP w Polsce w latach 2000–2021 [31].....	24
Rysunek 5. Szacowana liczba zgonów w państwach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce w 2022 i 2045 według International Agency for Research on Cancer [42]	26
Rysunek 6. Standaryzowany względem wieku wskaźnik zapadalności, w podziale na płeć i region [36]	27
Rysunek 7. Algorytm leczenia w pierwszej linii chorych na płaskonabłonkowego (ang. Squamous, Sq) przerzutowego NDRP, bez przeciwwskazań do immunoterapii, uwzględniający stan sprawności według skali ECOG oraz poziom ekspresji PD-L1 (zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, wersja 1.2 – styczeń 2025) [4, 5]	34
Rysunek 8. Algorytm leczenia w pierwszej linii chorych na niepłaskonabłonkowego (ang. Non-Squamous, NSq) przerzutowego NDRP, bez przeciwwskazań do immunoterapii, uwzględniający stan sprawności według skali ECOG oraz poziom ekspresji PD-L1 (zgodnie z wytycznymi ESMO 2023, wersja 1.2 – styczeń 2025) [4, 5]	35

13. Załączniki

13.1. Opis proponowanego programu lekowego

Załącznik B.6.

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego z wykorzystaniem ozymertyny i potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej chemioradioterapii jednoczesnej z zastosowaniem pochodnych platyny. Do programu kwalifikują się także chorzy poddani sekwencyjnej chemioradioterapii w dawkach radykalnych, u których odstąpiono od stosowania	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 (u wszystkich pacjentów w przypadku stosowania immunoterapii przed, po oraz przed i po radykalnej resekcji chirurgicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny;

jednoczasowej chemioradioterapii z uzasadnionych klinicznie powodów zgodnych z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK (udokumentowane wykluczenie obecności przeciwwskazań do chemioterapii, udokumentowane potwierdzenie możliwości pierwotnego przeprowadzenia radykalnej radioterapii); 4) nieobecność progresji choroby po chemioradioterapii – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii; stosowanie ozymertynibu musi być rozpoczynane nie później niż po 6 tygodniach od zakończenia radioterapii); 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. 1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu (ozymertynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed)		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 albo okotooperacyjnego leczenia pembrolizumabem); 13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okotooperacyjnego leczenia pembrolizumabem albo 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.
---	--	--

1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: a) raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS) – wyłącznie w przypadku monoterapii afatynibem albo ozymertynibem; 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); 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 w przypadku zastosowania monoterapii afatynibem lub ozymertynibem; 8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed;		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 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 aлектynibu 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 leczenia skojarzonego ozymertynibem z chemioterapią: – pkt 1-6 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) w odstępach 3-tygodniowych,
---	--	--

9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu albo chemioterapii opartej o pochodne platyny i pemetreksedu określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR 1) 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 EGFR 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;		– pkt 1-6 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie ozymertynibem 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). 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 lub tislelizumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na związkach platyny lub
--	--	--

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 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. 1.4. 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;		sugemalimabem 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 lub durwalumabem lub tislelizumabem lub sugemalimabem 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.
---	--	--

2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego 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 ozymertynybu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynybu 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;		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 leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem badania wykonywane są w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub częściej w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem, atezolizumabem lub ozymertynybem 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
--	--	---

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; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.6. 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,		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). 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).
---	--	--

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 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 umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą 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;		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 papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--

14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL; 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. 1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM); 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; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona 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 umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą 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, tarczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.8. 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 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.		
--	--	--

1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym: 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zvalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; 4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; 5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
---	--	--

11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, tarczycy i bielactwa; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 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 ALK 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 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 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; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektyynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.		
---	--	--

1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem albo tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo sugemalimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny: – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, – rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – tislelizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, – rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny,		
--	--	--

– rak niepłatkonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy ze znanym statusem białka PD-L1 – tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, – rak płaskonabłonkowy lub niepłatkonabłonkowy ze znanym statusem białka PD-L1 – sugemalimab odpowiednio w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub pemetreksedem i karboplatiną; 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 albo tislelizumabu skojarzonego z pemetreksedem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do 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; d) niezależnie od wyniku oceny ekspresji PD-L1 – kryterium kwalifikacji do stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną albo sugemalimabu odpowiednio w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub pemetreksedem i karboplatiną;		
---	--	--

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; 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, tislelizumabu,		
--	--	--

pemetreksedu, paklitakselu, sugemalimabu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.12. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) 1) 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, wielkomórkowego 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; 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, tarczycy 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. 1.13. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego 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 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. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.14. 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; 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. 1.15. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem 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. 1.16. 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; 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;		
---	--	--

11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.17. 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 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 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, entrektytib, 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, entrektytib, 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 skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających zastosowanie chemioterapii możliwa jest kontynuacja leczenia w monoterapii ozymertynibem pod warunkiem utrzymywania się obiektywnej korzyści klinicznej; 3) 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 ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 4) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia konsolidującego jest prowadzone do stwierdzenia progresji lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL; 5) 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. 6) 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;		
--	--	--

7) 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; 8) 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); 9) 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, sugemalimab) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.		
---	--	--

1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab, atezolizumab, tislelizumab, sugemalimab) 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) stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie 4 cykle (4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni) oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli (13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni) lub w obu ww. przypadkach do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania; 5) stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres ok. 1 roku (do zakończenia 18. podań w przypadku dawkowania co 3 tygodnie albo do zakończenia 9. podań w przypadku dawkowania co 6 tygodni) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia		
--	--	--

poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację; 6) 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); 7) 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 atezolizumabu albo pembrolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie oraz pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca; 8) 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); 9) 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);		
---	--	--

10) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się 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 1.15) 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. 1.11) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.16) 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, 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 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 pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu albo pembrolizumabem oraz chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem oraz nie dotyczy chorych w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca pembrolizumabem; 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) upłynięcie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji. 11) upłynięcie 24 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym.		
---	--	--

13.2. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (komparatorów)

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez mutacji kierunkowych przedstawiono w rozdziale 4.2 na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. [64]

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę wybranych technologii alternatywnych (do ich opisu wykorzystywano: ChPL, aktualne Obwieszczenie MZ, rejestr produktów leczniczych) stanowiących komparator dla ocenianej interwencji we analizowanym wskazaniu:

1) Pembrolizumab w monoterapii:

- Pembrolizumab na podstawie aktualnej ChPL Keytruda zamieszczonej na stronie EMA [90];

2) Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią:

- Pembrolizumab na podstawie aktualnej ChPL Keytruda zamieszczonej na stronie EMA [90];

3) Atezolizumab w monoterapii:

- Atezolizumab na podstawie aktualnej ChPL Tecentriq zamieszczonej na stronie EMA [91];

4) Cemiplimab w monoterapii:

- Cemiplimab na podstawie aktualnej ChPL Libtayo zamieszczonej na stronie EMA [92];

5) Cemiplimab w skojarzeniu chemioterapią

- Cemiplimab na podstawie aktualnej ChPL Libtayo zamieszczonej na stronie EMA [92];

6) Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią

- Nivolumab na podstawie aktualnej ChPL Opdivo zamieszczonej na stronie EMA [93];

7) Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z chemioterapią

- Durwalumab na podstawie aktualnej ChPL Infizmi zamieszczonej na stronie EMA [95];

8) Tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią

- Tislelizumab na podstawie aktualnej ChPL Tevimbra zamieszczonej na stronie EMA [96].

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wskazanych powyżej technologii alternatywnych. W przypadku dostępności kilku produktów leczniczych dla danej substancji czynnej, uwzględniono aktualną ChPL dla leku, który stanowi podstawę limitu.

13.2.1. Atezolizumab

Tabela 19. Charakterystyka atezolizumabu na podstawie ChPL: Tecentriq (840 mg i 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [91]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Atezolizumab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu mieści się w zakresie 5,5 - 6,1, a osmolalność wynosi 129 - 229 mOsm/kg.
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> Jedna 14 ml fiolka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu. <u>Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> Jedna 20 ml fiolka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu. Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6 ChPL) końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.
Grupa terapeutyczna	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
Mechanizm działania	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodkowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. 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.
Wskazania do stosowania*	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).

Informacje	Dane
	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).
Kwalifikacja pacjentów*	<u>Oznaczanie ekspresji PD-L1 u pacjentów z NDRP</u> <u>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii</u> <u>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).</u>
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 dożylnej. 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. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci infuzji dożylnej 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).
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 ChPL. 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). <u>Monoterapia w leczeniu pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami oraz leczeniu pierwszego rzutu w NDRP u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny:</u> Zalecana dawka i schemat dawkowania: 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie 1680 mg co 4 tygodnie Terapia skojarzona: <u>Leczenie pierwszego rzutu w nieptaskonabtonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksem i karboplatiną:</u> Zalecana dawka i schemat dawkowania: Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii): Bewacyzumab co 3 tygodnie <u>Leczenie pierwszego rzutu w nieptaskonabtonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitaksem i karboplatiną:</u>

Informacje	Dane
	Zalecana dawka i schemat dawkowania: Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	<u>Monoterapia:</u> Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności <u>Leczenie pierwszego rzutu w niepłatkonabtonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatyną</u> Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz. <u>Leczenie pierwszego rzutu w niepłatkonabtonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitaksellem i karboplatyną:</u> Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Działania niepożądane	<u>Stosowanie atezolizumabu w monoterapii</u> Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 5 039 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,3%), zmniejszony apetyt (20,1%), wysypka (19,7%), nudności (18,8%), kaszel (18,2%), biegunka (18,1%), gorączka (17,9%), duszność (16,6%), bóle stawów (16,2%), świąd (13,3%), osłabienie (13%), ból pleców (12,2%), wymioty (11,7%), zakażenie układu moczowego (11,0%) i ból głowy (10,2%). Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), tysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%). <u>Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatyną</u> W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatynę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do

Informacje	Dane
	57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w porównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie tężenia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem. Więcej szczegółowych informacji o ciężkich działaniach niepożądanych podano w punkcie 4.4 ChPL.
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1; 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1220/001 EU/1/17/1220/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	28 kwietnia 2026 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1183.0, Atezolizumab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: Tecentriq; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.

13.2.2. Cemiplimab

Tabela 20. Charakterystyka cemiplimabu na podstawie ChPL: Libtayo (350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [92]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Cemiplimab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Przejrysty do lekko opalizującego, bezbarwny do białego-rozowego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiolce jednorazowego użycia.
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu. Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml roztworu.

Informacje	Dane
	Cemiplimab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w hodowli zawiesiny komórek jajnika chomika chińskiego (CHO - Chinese Hamster Ovary).
Grupa terapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
Kod ATC	L01FF06
Mechanizm działania	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.
Wskazania do stosowania*	Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje: • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP.
Kwalifikacja pacjentów*	<u>Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NDRP</u> Pacjentów z NDRP należy ocenić pod kątem leczenia w oparciu o ekspresję PD-L1 w obrębie nowotworu potwierdzonej zvalidowanym testem (patrz punkt 5.1 ChPL).
Sposób podawania	Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów). Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. ChPL
Dawkowanie*	Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.ChPL

Informacje	Dane
Działania niepożądane	Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” w ChPL). Cemiplimab w monoterapii Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów łitych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 4. (0,6%), stopnia 3. (5,7%) i stopnia 2. (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0 %), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w punkcie 4.4 oraz „Zalecane modyfikacje leczenia” w punkcie 4.2). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów. Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów. W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4 ChPL). Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu klinicznym obejmującym 465 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 38,5 tygodnia (od 10 dni do 102,6 tygodnia) w grupie leczonej cemiplimabem z chemioterapią i 21,3 tygodnia (od 4 dni do 95 tygodni) w grupie leczonej chemioterapią. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 18,9% pacjentów i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 3. (2,6%) i stopnia 2. (7,4%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%), zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4,2%), reakcja skórna o podłożu immunologicznym (1,9%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (1,9%) i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (1,6%) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” oraz „Zalecane modyfikacje leczenia” w ChPL). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25,3% pacjentów. Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,1% pacjentów.
Podmiot odpowiedzialny	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irlandia
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1376/001

Informacje	Dane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2022 r.
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	10 grudnia 2025 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1231.0, Cemiplimab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: Libtayo; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.

13.2.3. Durwalumab

Tabela 21. Charakterystyka durwalumabu na podstawie ChPL: IMFINZI (50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [95]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Durwalumab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. Jedna fiołka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego).
Grupa terapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki).
Kod ATC	L01FF03
Mechanizm działania	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności

Informacje	Dane
	komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.
Wskazania do stosowania*	Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK).
Kwalifikacja pacjentów*	-
Sposób podawania	Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylną przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6 ChPL). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.
Dawkowanie*	Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylną trwającej 1 godzinę. Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg ^a w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg ^a i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego ^b co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu ^{c,d} należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL.
Działania niepożądane	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: <u>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</u> Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zakończono z powodu działań

Informacje	Dane
	niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%). Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), 18 zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje; Szwecja
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	18 maja 2026.
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1218.0, Durwalumab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: Imfinzi; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.

^aPacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg. ^bRozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny. ^cW przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI. ^dJeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

13.2.4. Niwolumab

Tabela 22. Charakterystyka niwolumabu na podstawie ChPL: OPDIVO (10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [93]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Niwolumab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg.

Informacje	Dane
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu. - o Jedna fiołka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu. - o Jedna fiołka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu. - o Jedna fiołka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu. - o Jedna fiołka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu. Niwolumab jest wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu:</u> Każdy ml koncentratu zawiera 0,1 mmola (lub 2,5 mg) sodu. Każda fiołka 4 ml koncentratu zawiera 0,94 mg polisorbátu 80. Każda fiołka 10 ml koncentratu zawiera 2,14 mg polisorbátu 80. Każda fiołka 12 ml koncentratu zawiera 2,6 mg polisorbátu 80. Każda fiołka 24 ml koncentratu zawiera 5,0 mg polisorbátu 80.
Grupa terapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1)
Kod ATC	L01FF01
Mechanizm działania	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.
Wskazania do stosowania*	OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.
Kwalifikacja pacjentów*	<u>Ocena ekspresji PD-L1</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem OPDIVO na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy ocenić za pomocą testu in vitro IVD z oznakowaniem CE dla wyrobów medycznych. Jeśli test IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1 ChPL).
Sposób podawania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki (szczegóły w ChPL). Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm. Nie można podawać produktu leczniczego OPDIVO w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego OPDIVO można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć

Informacje	Dane
	roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6 ChPL). W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem i (lub) chemioterapią, produkt OPDIVO należy podawać jako pierwszy, ipilimumab (jeśli dotyczy) należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry. Instrukcja dotycząca przygotowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem (patrz punkt 6.6 ChPL)
Dawkowanie*	Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w tabeli 17 ChPL. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4 ChPL. W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z informacjami odnośnie ich dawkowania zawartymi w ChPL tych produktów leczniczych. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku: ▪ działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; ▪ utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. W czasie podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie OPDIVO w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta. W przypadku podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią, należy zapoznać się z informacjami odnośnie dawkowania zawartymi w ChPL innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. W przypadku wstrzymania

Informacje	Dane
	podawania jednego produktu leczniczego, można kontynuować stosowanie pozostałych produktów leczniczych. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić leczenie skojarzone, podawanie OPDIVO w monoterapii lub stosowanie samej chemioterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Działania niepożądane	<u>Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi</u> <u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL innych produktów leczniczych w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa. <u>Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii)</u> Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii) w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2626), z minimalnym okresem obserwacji od 6 do 47 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie (47%), biegunka (35%), wysypka (37%), nudności (27%), świąd (29%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26%), gorączka (23%), zmniejszenie łaknienia (22%), kaszel (21%), ból brzucha (18%), wymioty (18%), zaparcie (18%), ból stawów (18%), duszność (17%), niedoczynność tarczycy (16%), ból głowy (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (13%), obrzęk (13%) i zawroty głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 66% dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii), z odsetkiem 1,0% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. Wśród 31 pacjentów z czerniakiem leczonych niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., zmęczenie (62%), wysypka (57%), biegunka (52%), nudności (42%), świąd (40%), gorączka (36%) i ból głowy (26%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii). Wśród pacjentów z NDRP leczonych niwolumabem w dawce 360 mg w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. i chemioterapią, niedokrwistość (32%) i neutropenia (15%) były zgłaszane z częstością występowania $\geq 10\%$ większą niż częstość zgłaszana w wynikach zebranych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez chemioterapii).
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2; Dublin 15, D15 T867; Irlandia
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	02 czerwca 2026 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]

Cejemly (sugemalimab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza problemu decyzyjnego

Informacje	Dane
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1144.0, Niwolumab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: OPIDVO; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.

13.2.5. Pembrolizumab

Tabela 23. Charakterystyka pembrolizumabu na podstawie ChPL: KEYTRUDA (25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [90]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Pembrolizumab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8.
Skład jakościowy i ilościowy	Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.
Grupa terapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Kod ATC	L01FF02
Mechanizm działania	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodkowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedź guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.
Wskazania do stosowania*	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance

Informacje	Dane
	nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub nab-paklitaksellem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych
Kwalifikacja pacjentów*	<u>Ocena ekspresji PD-L1</u> Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).
Sposób podawania	Ważne jest, aby sprawdzić etykietę fiołki, aby upewnić się, że właściwa postać produktu leczniczego (dożylna lub podskórna) jest przygotowywana i podawana pacjentowi zgodnie z zaleceniami, aby zmniejszyć ryzyko błędów w podawaniu produktu leczniczego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA w postaci dożylniej nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Produktu leczniczego KEYTRUDA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy zastępować lub podawać z pembrolizumabem podawanym podskórnie, ponieważ mają one różne zalecane dawki i drogi podawania. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem (patrz punkt 6.6 ChPL).
Dawkowanie*	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 ChPL stwierdzono inaczej.

Informacje	Dane
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Działania niepożądane	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Pembrolizumab w monoterapii Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, radioterapią (ang. RT, radiation therapy) lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy) W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dotyczącą odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego. Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, RT lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 7015 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc albo co 6 tygodni w dawce wynoszącej 400 mg. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (51%), nudności (50%), zmęczenie (36%), biegunka (35%), zaparcia (32%), wymioty (27%) i zmniejszenie łaknienia (26%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapię lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii) i 79% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem lub RT z chemioterapią lub bez chemioterapii, u pacjentów z rakiem przetyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem

Informacje	Dane
	(chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentek z rakiem jajnika występowały one z częstością wynoszącą 83% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39; 2031 BN Haarlem; Holandia
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1024/002 EU/1/15/1024/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	22 kwietnia 2026
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: Keytruda; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.

13.2.6. Tislelizumab

Tabela 24. Charakterystyka tislelizumabu na podstawie ChPL: TEVIMBRA (100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [94]

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	Tevimbra 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Substancja czynna	Tislelizumab
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu wynosi około 6,5, a osmolalność wynosi około 270 do 330 mOsm/kg.

Informacje	Dane
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg tislelizumabu. Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 100 mg tislelizumabu (100 mg/10 ml). Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), o zmodyfikowanym regionie Fc, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1,6 mg sodu i 0,2 mg polisorbátu 20 (E432).
Grupa terapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Kod ATC	L01FF09
Mechanizm działania	Tislelizumab jest wariantem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego z klasy immunoglobulin G4 (IgG4) skierowanym przeciwko PD-1, wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną ludzkiego PD-1. Kompetencyjnie blokuje wiązanie zarówno PD-L1, jak i PD-L2, hamując szlak sygnałowy negatywnie regulowany przez PD-1 i wzmacniając funkcjonalną aktywność limfocytów T w testach komórkowych (ang. cell-based assays) w warunkach in vitro.
Wskazania do stosowania*	Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, NDRP, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych), bez mutacji genu EGFR lub ALK w komórkach nowotworowych i u których stwierdzono: ▪ miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub ▪ NDRP z przerzutami. Produkt leczniczy Tevimbra w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym, NDRP, u których stwierdzono: ▪ miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, lub ▪ NDRP z przerzutami.
Kwalifikacja pacjentów*	<u>Określanie stopnia ekspresji PD-L1:</u> Jeśli tak określono we wskazaniu, dobór pacjentów do leczenia produktem Tevimbra na podstawie ekspresji PD-L1 w guzie powinien być oceniany za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1 ChPL).
Sposób podawania	Produkt leczniczy Tevimbra jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Podaje się go w infuzji i nie wolno podawać go we wstrzyknięciu dożylnym lub w pojedynczym bolusie. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Pierwsza infuzja w dawce 200 mg powinna trwać 60 minut. Jeśli jest dobrze tolerowana, kolejne infuzje mogą trwać 30 minut. Do infuzji należy stosować zestaw do wlewów dożylnych, w skład którego wchodzi jałowy, niepirogenny wbudowany lub dołączony filtr o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrona, o małej zdolności wiązania białek. Podanie pierwszej dawki produktu leczniczego Tevimbra wynoszącej 400 mg powinno trwać 120 minut (90 minut, jeśli lek podawano poprzednio w dawce 200 mg raz na 3

Informacje	Dane
	tygodnie). Jeśli wlew będzie dobrze tolerowany, drugi wlew można podawać przez 60 minut. Jeśli drugi wlew jest dobrze tolerowany, kolejne wlewy można podawać w ciągu 30 minut. Nie wolno mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi ani podawać jednocześnie innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
Dawkowanie*	Produkt leczniczy Tevimbra stosowany w leczeniu skojarzonym Zalecana dawka produktu leczniczego Tevimbra wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni podawana w infuzji dożylną w skojarzeniu z chemioterapią. Jeśli produkt leczniczy Tevimbra i chemioterapia są podawane tego samego dnia, produkt leczniczy Tevimbra należy podać przed chemioterapią. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego podawanego w chemioterapii w celu ustalenia dawkowania, a także zaleceniami dotyczącymi stosowania kortykosteroidów przed chemioterapią w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z chemioterapią.
Czas stosowania (czas trwania leczenia)	Leczenie produktem Tevimbra należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz punkt 5.1 ChPL).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Tevimbra musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Działania niepożądane	Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. <u>Pembrolizumab w monoterapii</u> Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 18 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. <u>Profil bezpieczeństwa stosowania tislelizumabu</u> podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych dotyczących 1950 pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, którzy otrzymywali 200 mg tislelizumabu co 3 tygodnie, z wyjątkiem badania BGB A317-315, w którym pacjenci otrzymywali również tislelizumab w dawce 400 mg raz na 6 tygodni w leczeniu adjuwantowym po leczeniu neoadjuwantowym i zabiegu chirurgicznym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥20%) były:

Informacje	Dane
	neutropenia (71,6%), niedokrwistość (67,2%), małopłytkowość (48,7%) nudności (43,3%), uczucie zmęczenia (40,8%), zmniejszenie apetytu (40,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (30,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (30,3%), wysypka (21,4%) i biegunka (20,3%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 2\%$) były: neutropenia (45,2%), niedokrwistość (14,5%), małopłytkowość (14,1%), hiponatremia (4,6%), hipokaliemia (4,5%), uczucie zmęczenia (4,2%), zapalenie płuc (4,0%), limfopenia (3,1%), wysypka (2,9%), zmniejszenie apetytu (2,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (2,1%). U 1,3% pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zgonu. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to: zapalenie płuc (0,50%), zapalenie płuc o etiologii zakaźnej (0,30%), duszność (0,20%), zapalenie mięśnia sercowego (0,20%), zapalenie wątroby (0,05%), małopłytkowość (0,05%), zapalenie jelita grubego (0,05%), hipokaliemia (0,05) i zapalenie mięśni (0,05%). Spośród 1950 pacjentów, u 56,5% ekspozycja na tislelizumab trwała 6 miesięcy lub dłużej, a u 31,9% ekspozycja trwała 12 miesięcy lub dłużej.
Podmiot odpowiedzialny	BeOne Medicines Ireland Limited 10 Earlsfort Terrace; Dublin 2; D02 T380; Irlandia
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1758/001-002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r.
Ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA	27 maja 2026
Warunki dopuszczenia do obrotu na terenie Polski	Procedura centralna (CEN) [54]
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 1349.0, Tislelizumab Program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” Preparat objęty refundacją: Tevimbra; wydawany pacjentom bezpłatnie.

*Przedstawiono jedynie informacje dotyczące wskazania będącego przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego tj. 1 linia leczenia NDRP bez mutacji kierunkowych.